

ÜBER DIE WIRKUNG VON k-STROPHANTHIN
AUF DEN PERIPHEREN VENENTONUS
BEI HERZGESUNDEN UND HERZINSUFFIZIENTEN

Karin Nachreiner

1967
—

AUS DER I. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES
STÄDTISCHEN KRANKENHAUSES MÜNCHEN-SCHWABING

Chefarzt: Prof. Dr. H. Begemann

ÜBER DIE WIRKUNG VON k-STROPHANTHIN
AUF DEN PERIPHEREN VENENTONUS
BEI HERZGESUNDEN UND HERZINSUFFIZIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karin Nachreiner
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. E. KÖNIG
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.1967



I N H A L T

A. EINLEITUNG

B. METHODIK

1. Theoretische Vorbemerkungen
2. Versuchsanordnung und Beschreibung der Methode
3. Messvorgang
4. Auswertung

C. KRITIK DER METHODE

D. UNTERSUCHUNGEN

E. ERGEBNISSE

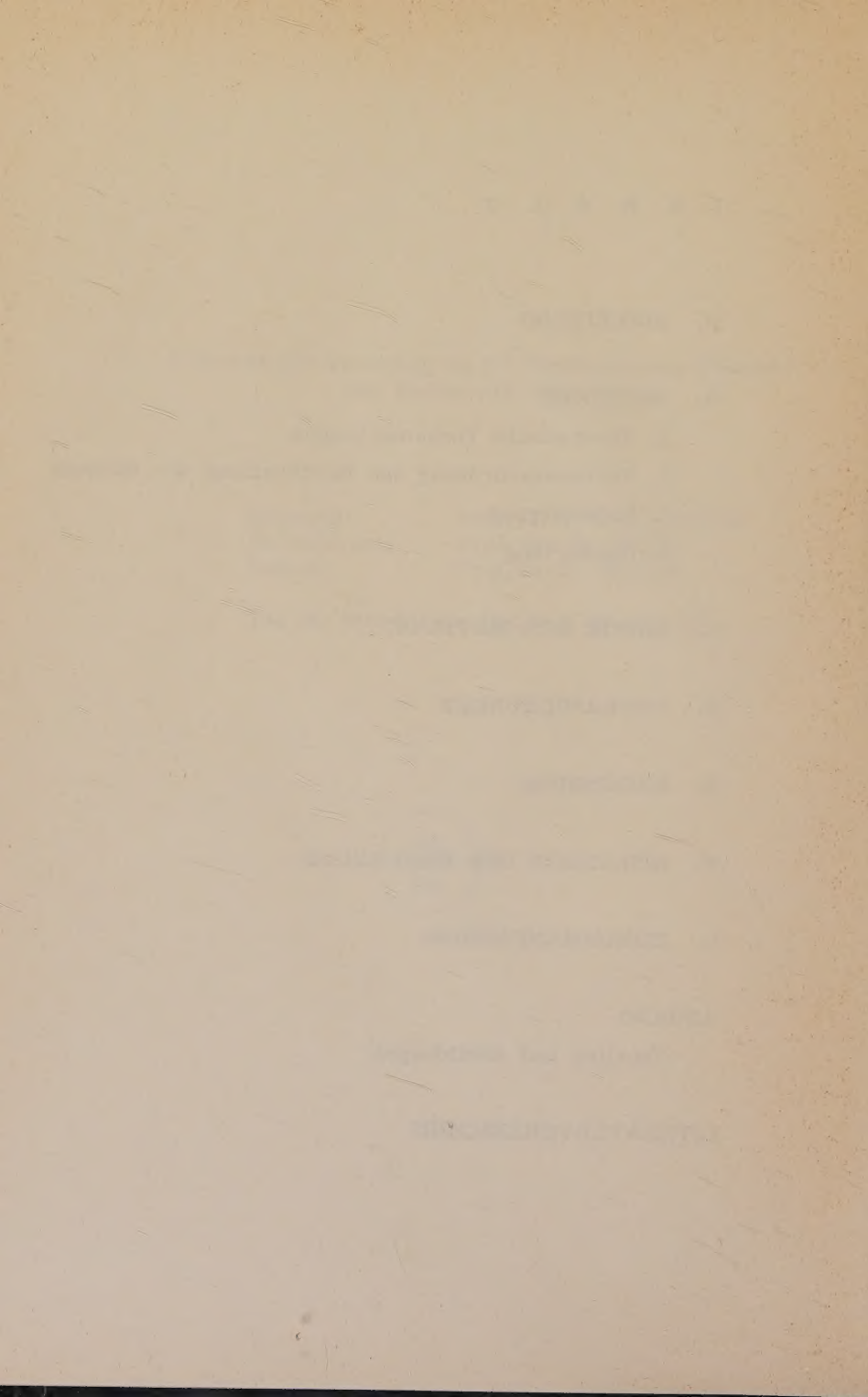
F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

G. ZUSAMMENFASSUNG

ANHANG

Tabellen und Abbildungen

LITERATURVERZEICHNIS



A. EINLEITUNG

Obwohl die Glykoside zu den wertvollsten Pharmaka der Medizin zählen und Digitalis seit nahezu 200 Jahren und Strophanthin seit 75 Jahren zur Therapie des insuffizienten Herzens angewendet werden, läßt sich über die gesamte Wirkung der Digitaliskörper keine sichere Aussage machen. Die Glykosideffekte am Herzen sind dagegen seit längerer Zeit erforscht und allgemein bekannt: Die Hauptwirkung der Digitaliskörper besteht in einer Steigerung der Kontraktionskraft des Herzmuskels. Dieser positiv inotrope Effekt tritt besonders am insuffizienten Herzen in Erscheinung, da die nicht eingeschränkte Kontraktionskraft des normalen Herzmuskels relativ weniger gesteigert werden kann als die eingeschränkte des insuffizienten Herzens (27). Eine zweite günstige Wirkung am Herzen liegt in der Abnahme der Herzfrequenz, die Diastole wird verlängert, die Herzfüllung und die Koronardurchblutung verbessert und dadurch auch das Schlagvolumen erhöht (27).

In vorliegender Arbeit geht es um die Frage, ob der therapeutische Effekt der Glykoside nur an den Herzmuskel gebunden ist oder ob noch zusätzlich periphere Wirkungen bestehen. Um die Jahrhundertwende wurde in Tierversuchen die Digitaliswirkung auf das periphere Gefäßsystem untersucht. Die Ergebnisse waren jedoch nicht übereinstimmend; während GOTTLIEB und MAGNUS (19) eine Gefäßverengung im Splanchnicusgebiet, auch FRANKLIN eine Mesenterialvenenverengung am Schaf und LAMPE und MEHES an der Katze feststellen konnten, fand OCHIAI keine deutliche Wirkung auf die Peripherie (18). In späteren Arbeiten von verschiedenen Autoren über die Auswirkungen von Digitalis auf den Venendruck, teils Tierversuche, teils Versuche am Menschen, wird auf Änderungen des Venendrucks hingewiesen:

So fanden DOCK und TAINTER (15), TAINTER und DOCK (38) und KATZ, RODBARD, FRIEND und ROTTSMAN (22) an Hunden ein Absinken des Venendrucks nach ganz verschiedenen Dosen von Digitalis. BÜCHERL injizierte Hunden Strophanthin und sah eine regelmäßig auftretende Erhöhung des peripheren Widerstands (9). TYRER experimentierte mit Schafen und fand bei k-Strophanthosid, Digoxin und g-Strophanthin eine Erhöhung des mittleren Drucks der vena cava inf. und der vena cava sup. und ein Ansteigen des Drucks in den Lebervenen, wobei durch die Versuchsanordnung jegliche Beeinflussung dieser Drucke von seiten des Herzens ausgeschlossen war.

Bei Schafen mit intaktem Kreislauf erzeugten die Herzglykoside keine Änderung des Venendrucks (40). WILLIAMS digitalisierte Herzgesunde und belastete zusätzlich seine Probanden: in den meisten Fällen sank der Venendruck sowohl vor als auch während der Belastung (42). Sowohl AHMED und MC MICHAEL (1) als auch MASON (28) fanden bei Herzgesunden nach Gabe von g-Strophanthin keine Veränderungen des Venendrucks. Die gleichen Ergebnisse erhielten STEWART und COHN (37) sowie SELZER (33) bei Herzgesunden nach Digitalisgabe. Auch HORSELEY und ECKSTEIN, die herzgesunden Personen Acetylstrophanthin verabreichten, konnten keine Venendruckänderung verzeichnen (21).

Andere Ergebnisse zeigten sich jedoch bei herzinsuffizienten Patienten: bei MASON und BRAUNWALD sank der Venendruck nach Injektion von g-Strophanthin (28), MC MICHAEL und SHARPEY-SCHAFFER kamen zu den gleichen Ergebnissen (30). AHMED untersuchte die Wirkungen von Digoxin und g-Strophanthin. Bei letzterem zeigte sich eine Venendruckänderung, wenn überhaupt, sehr spät, bei Digoxin jedoch sank der Venendruck oft sofort nach der Injektion, bevor eine Wirkung des Glykosids am Herzen nachgewiesen werden konnte (1). BLOOMFIELD fand bei g-Strophanthin eine Erhöhung des Herzminutenvolumens, ohne daß der Venendruck sank (3).

Da aber der Venendruck auch durch kardiale, hämodynamische Faktoren bestimmt wird, ist die Frage nach dem peripheren, direkten Angriff der Digitaliskörper mit Venendruckmessungen allein kaum zu beantworten. Mehr Aussagekraft besitzt hingegen die direkte Messung einer eventuellen Reaktion der glatten Gefäßmuskulatur. BRAUNWALD et al. konnte in seinen Untersuchungen an gesunden und herzinsuffizienten Personen mit g-Strophanthin (Ouabain) tatsächlich eine Wirkung nachweisen: er konnte zeigen, daß die aktive Wandspannung der Gefäße, also der aktive Venentonus, bei Herzgesunden nach Gabe von g-Strophanthin ansteigt, bei Herzinsuffizienten nach g-Strophanthin absinkt. Er vertritt jedoch die Meinung, daß diese Wirkung nicht auch bei anderen Glykosiden auftreten müsse (8).

In vorliegender Arbeit wird versucht, die Frage nach der peripheren Wirkung von Digitaliskörpern mit Messungen des peripheren Venentonus bei Herzgesunden und Herzinsuffizienten näher zu klären.

B. METHODE

Für die Messung des aktiven peripheren Venentonus stehen einige qualitative und quantitative Methoden zur Verfügung. Die qualitativen Methoden basieren auf einer Gefäßisolierung vom Gesamtkreislauf und intravasaler Druckmessung in diesem von der Blutzirkulation abgeschlossenen Gefäß oder Gefäßabschnitt.

Eine intravasale Druckänderung ist durch eine Änderung der Gefäßmuskelspannung, einer Tonusänderung, verursacht. Diese Verfahren sind als Venensegmentmethode (11, 16) und als Verschlußtonographie (32, 43) beschrieben.

Da diese Methoden nur qualitative Ergebnisse liefern und daher in ihren Größen nicht miteinander vergleichbar sind, kommen sie für unsere Untersuchungen nicht in Betracht. Darüberhinaus wird der Venentonus in einem Gefäßgebiet bestimmt, das vom übrigen Kreislauf zirkulatorisch ausgeschaltet ist, damit kann über eine eventuelle direkte Wirkung von Strophanthin auf die Gefäßmuskulatur nichts ausgesagt werden. Zudem läßt sich ein Gefäßgebiet nicht über einen Zeitraum von ca. 1/2 Stunde vom Gesamtkreislauf isolieren, ohne möglicherweise Gewebsschädigungen oder mindestens eine Verfälschung der Ergebnisse zu verursachen.

Das Prinzip der quantitativen Methoden besteht in der gleichzeitigen Volumen- und Druckmessung in einem bestimmten Gefäßgebiet. Dadurch lassen sich Aussagen über die absolute Venentonusgröße und bei wiederholten Messungen über den Verlauf des Venentonus machen.

Verschiedene Verfahren wurden beschrieben: Bei stufenweiser Druckerhöhung durch eine Staumanschette am Ober- oder Unterarm wird die daraus resultierende Volumenzunahme des distal der Staumanschette gelegenen Extremitätenabschnittes mittels eines flüssigkeits- oder luftgefüllten Plethysmographen gemessen (10, 12, 46). Diese Methoden liefern zwar bedingt quantitative Aussagen über den aktiven Venentonus, jedoch nur unter der Voraussetzung, daß der Venentonus über einen gewissen Zeitraum konstant bleibt.

Eine exakte Methode zur Bestimmung des aktiven Venentonus steht in der kontinuierlichen Volumenaufzeichnung mit Hilfe eines Plethysmographen und gleichzeitigen, kontinuierlichen intravasalen Druckbestimmung zur Verfügung. SCHEPPOKAT, THRON und GAUER (32) haben eine Versuchsanordnung beschrieben, bei der die lückenlose Volumenaufzeichnung mit Hilfe eines flüssigkeitsgefüllten Plethysmographen erfolgt. Die Methode nach KÖNIG und Mitarb. (25), bei der die kontinuierliche Volumenbestimmung mittels eines luftgefüllten Plethysmographen erreicht wird, ergibt jedoch bei weniger aufwendiger Versuchsanordnung gleich gut reproduzierbare und exakte Werte der venomotorischen Aktivität. Sie wurde für unsere Versuche angewendet und soll deshalb eingehender beschrieben werden.

Als Maß für die Wandspannung eines dehnbaren Rohres dient der Elastizitätskoeffizient E' , der durch das Verhältnis Druckänderung zu Volumenänderung des Gefäßes definiert wird.

$$E' = -\frac{\Delta p}{\Delta V} \quad \left[\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-5} \right]$$

Das gesamte Gefäßsystem kann als ein einheitlicher elastischer Behälter betrachtet werden (17), auf den obige Formel in Anwendung gebracht werden kann. Da das Venenbett etwa 80 % des Blutvolumens eines Gefäßabschnittes enthält (17, 39), und Venen bei niedrigem Venendruck wesentlich dehnbarer als Arterien sind, kann zur Venentonusbestimmung der arterielle Elastizitätskoeffizient in unteren Druckbereichen als eine Konstante betrachtet und damit vernachlässigt werden (32).

Der Elastizitätskoeffizient bei niedrigen Gefäßinnendruck in einem Gefäßabschnitt ist mit dem aktiven Venentonus gleichzusetzen. Um den Venentonus an einem Unterarmsegment zu messen, d.h. um die gleichzeitige intravasale Druckänderung (Δp) und Volumenänderung des Gefäßabschnittes (ΔV) der Gleichung $E' = -\frac{\Delta p}{\Delta V}$ zu bestimmen, wird folgende Versuchsanordnung gewählt (Abb. 1): Der Venendruck wird durch Punktion der vena mediana cubiti abgenommen und über einen Kunststoffschlauch auf ein Statham-strain-gauge-Element (PD 23 Db) übertragen. Über einen Meßverstärker (Fa. Hellige) wird der Druck durch einen Direktschreiber der Fa. Schwarzer aufgezeichnet. Das System ist luftfrei mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt und steht über einen Dreivegehahn mit einer Rekordspritze in Verbindung, die ebenfalls mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist.

Die Volumenänderung des Unterarms wird mittels einer luftgefüllten Manschette bestimmt. Die Gummimanschette ist 10 cm breit und liegt dicht unterhalb der Venenpunktionsstelle dem Unterarm an. Der Füllungsdruck beträgt 5 mm Hg. Damit wird ein gleichmäßiges Anliegen der Manschette auf der Haut erreicht, andererseits beeinträchtigt der geringe Ausgangsfüllungsdruck nicht die Blutzirkulation. Volumenänderungen des von der Manschette umschlossenen Unterarmsegments bewirken in der Manschette Druckänderungen, die in den zu messenden Bereichen den Volumenänderungen proportional sind. Diese Druckänderungen werden über einen kurzen, weitlumigen Kunststoffschlauch auf ein mit Wasser gefülltes Statham-strain-gauge-Element (PD 23 Db) übertragen und über einen Meßverstärker der Fa. Hellige einem Direktschreiber der Fa. Schwarzer zugeleitet.

Mit Hilfe der Druckänderungen in der Manschette lassen sich somit Volumenänderungen des Unterarmes erfassen. Zur Eichung der Volumensänderung dient eine 5 ccm-Rekordspritze, die über einen Dreivegehahn mit dem System in Verbindung steht. Das gesamte Volumen des erfaßten Unterarmsegments wird nach der Kegelstumpf-

gleichung errechnet, da der erfaßte Teil des Unterarms annäherungsweise einem Kegelstumpf entspricht. Die Errechnung des erfaßten Gesamtvolumens ist notwendig, um eine Volumenänderung dieses Gefäßabschnittes auf eine Vergleichsgröße, z. B. 100 ccm Gewebe, standardisieren zu können. Das Volumen eines Kegelstumpfes beträgt:

$$V = \frac{\pi \cdot h}{3} (r_1^2 + r_1 r_2 + r_2^2)$$

h = Manschettenbreite = 10 cm

r_1, r_2 lassen sich aus dem Armumfang errechnen nach der Formel $r = \frac{II}{2\pi}$

Um eine Volumen- und (Venen-) Druckänderung in dem Unterarmsegment zu erreichen, ist eine Staumanschette, wie sie zur Blutdruckmessung Verwendung findet, dicht oberhalb der Ellenbeuge am Oberarm angebracht. Die Staumanschette steht über einen Dreiwegehahn mit einem Druckreservoir in Verbindung, das von einer Sauerstoffbombe gespeist wird. Der jeweilige Druck im Druckreservoir ist durch ein Quecksilbermanometer ersichtlich. Durch diese Anordnung wird erreicht, daß in der Staumanschette ein genau bestimmbarer, plötzlicher Druck entsteht. Dies bewirkt einen Druckanstieg und Volumenanstieg im Venenbett distal der Stauung.

Meßvorgang

Die Patienten werden im Liegen untersucht. Der Arm, an dem der Venentonus gemessen wird, ist ca. 15 cm über Herzhöhe gelagert. Ellbogen und Hand werden gut unterstützt, um auf die Volumenmanschette keinen äußeren Druck auszuüben.

Der Umfang des von der Volumenmanschette erfaßten Unterarmsegments wird gemessen und das Segmentvolumen nach der Kegelstumpfgleichung errechnet. In der Staumanschette wird ein plötzlicher Druck erzeugt, der unterhalb des diastolischen Blutdruckes liegen muß. Dadurch erfolgt eine Zunahme des Venendruckes, die registriert wird, und eine Zunahme des Volumens des erfaßten Gefäßgebietes, die ebenfalls gleichzeitig aufgezeichnet wird. Man erhält somit einen Volumen- und Druckanstieg, deren Punkte einander zeitlich zugeordnet werden können. Es ist zu beobachten, daß der Druck in der Vene ansteigt und bei Erreichen des Staudrucks ein Plateau ausbildet. Das Segmentvolumen steigt ebenfalls an, erreicht aber später als der Venendruck ein Plateau. Nach Erreichen des Venendruckplateaus kann die Luft in der Staumanschette wieder abgelassen werden, Druck und

Volumen kehren auf ihren Ausgangswert zurück. Ein neuer Stauversuch kann angeschlossen werden.

Auf diese Weise werden eine Reihe von Druck-Volumen-Kurven (Abbildung 2) erhalten, aus denen sich der Venentonus errechnen läßt.

Auswertung der Staukurven

Druck-Volumen-Diagramm (Abb. 2)

Überträgt man zeitlich korrespondierende Punkte der Staukurve auf ein Koordinatensystem, in dem auf der Abszisse der Druck in mm Hg und auf der Ordinate das Volumen in cm^3 aufgetragen wird, so erhält man eine Kurve in Form einer Hysteresisschleife. Diese Kurve veranschaulicht das elastische Verhalten des untersuchten Venenbetts bei bestimmten Innendruck. Der Venentonus läßt sich seiner Größe nach abschätzen: Verläuft die Kurve eines solchen Druck-Volumen-Diagramms flach, steigt also das Blutvolumen in den Venen bei steigendem Druck nicht sehr stark an, so bedeutet das, daß die Venenwandmuskulatur einen starken Gegendruck ausübt, der aktive Venentonus also groß sein muß. Bei steilem Kurvenverlauf dagegen steigt das Volumen schon bei geringem Druck in der Vene rasch an, der Widerstand der Venenwand ist also gering, es liegt ein niedriger Venentonuswert vor.

Eine exakte, quantitative Bestimmung läßt sich jedoch nur rechnerisch aus den Staukurven erreichen. Wie einleitend ausgeführt, stellt der Elastizitätskoeffizient bei niedrigem Druck in der Vene ein Maß für den aktiven Venentonus dar. Deshalb empfiehlt es sich, den Elastizitätskoeffizienten bei einer Druckstufe von 10 mm Hg in der Vene am aufsteigenden Schenkel der Staukurve nach der Formel

$$E'_{10} = \frac{\Delta p}{V/100 \text{ cm}^3 \text{ Armgewebe}}$$

zu errechnen.

In Abb. 2 sei die Auswertung an einem Beispiel erläutert. Vom Punkt P auf der Druckkurve (p_V), der einem Druck in der Vene von 10 mm Hg entspricht, wird ausgegangen. Damit ist festgelegt, daß der Elastizitätskoeffizient bei der Venendruckstufe von 10 mm Hg errechnet wird (E'_{10}). Man geht nun weiter so vor, daß man auf der Druckkurve Punkte X und Y festlegt, deren Druckdifferenzen zu P gleich sind und deren Druckdifferenz einige mm Hg beträgt (Δp), im Beispiel entspricht der Punkt X = 6 mm Hg, der Punkt Y 14 mm Hg, Δp ist also $14 - 6 = 8$ mm Hg.

Um das zu Δp entsprechende ΔV zu erhalten, zieht man Senkrechte durch X und Y und erhält an den Schnittpunkten mit der Vo-

lumenkurve die Punkte X' und Y'. Die Differenz X'Y' = ΔV beträgt in diesem Fall 6 mm, das entspricht nach der Eichung (Maßstab) 1,5 cm³. Das Gesamtsegmentvolumen, das nach Armumfangmessung aus der Kegelstumpfgleichung errechnet wurde, beträgt 370 cm³. Zur Standardisierung der Volumenänderung wird auf 100 cm³ Gewebe bezogen, es wird demnach ΔV durch den hundertsten Teil des errechneten Gesamtvolumens ($\frac{370}{100}$) geteilt.

$$\frac{\Delta V}{100 \text{ cm Arm}} = \frac{1,5}{3,7} = 0,4 \text{ cm}$$

Die Druckänderung Δp , die in mm Hg angegeben ist, wird in der Formel mit der Dimension dyn · cm⁻² eingesetzt und ist umzurechnen. Es ergibt sich 8 mm Hg $\hat{=}$ 10,66 · 10³ dyn · cm⁻².

In die Formel eingesetzt, ist also

$$E'_{10} = 26,7 \cdot 10 \left[\text{dyn} \cdot \text{cm}^{-2} / \text{cm}^3 = \text{dyn} \cdot \text{cm}^{-5} \right]$$

C. KRITIK DER METHODE

Die Bestimmung des Elastizitätskoeffizienten $E' = \frac{\Delta p}{\Delta V}$ und damit des Venentonus hat unter den experimentellen Bedingungen unserer Versuche die Voraussetzungen, daß in dem untersuchten Gefäßgebiet in den Venen zu jedem beliebigen Zeitpunkt gleicher Innendruck besteht, weiterhin, daß die mit der Volumenmanschette gemessene Volumenzunahme mit einer Blutvolumenzunahme identisch ist. Beide Bedingungen sind bei der von uns angewendeten Versuchsanordnung nach den Untersuchungen von SCHEPPOKAT, THRON und GAUER (32) erfüllt.

Gegen die Volumenregistrierung mittels einer luftgefüllten Manschette könnte eingewendet werden, daß sich durch die Erwärmung der Luft in der Manschette die Druckverhältnisse nach der allgemeinen Gasgleichung verändern und damit falsche Volumenbestimmungen ergeben würde.

Tatsächlich hat sich durch elektrische Temperaturmessungen in der Manschette gezeigt, daß die Temperaturschwankungen in der Manschette während eines Stauversuchs und auch während der ganzen Versuchsdauer im Hinblick auf die eventuellen Volumenverschiebungen zu vernachlässigen sind (25). Artifizielle temperaturbedingte Volumenverschiebungen treten infolgedessen bei der angewendeten Methode nicht auf.

Voraussetzungen zur indirekten Volumenbestimmung über eine Druckänderung in der Manschette ist, daß die Druckänderungen direkt proportional den Volumenänderungen sind. Diese lineare Proportionalität ist in unteren Druckbereichen, wie sie in den durchgeführten Versuchen zur Anwendung kamen, gegeben (31). Eine Stauung der venösen Blutzirkulation durch den Füllungsdruck in der Volumenmanschette hat für die Messung des aktiven Venentonus keine Bedeutung, da durch den minimalen Füllungsdruck (bis 5 mm Hg) keine Beeinträchtigung des venösen Blutstroms erfolgt. Im Vergleich zu wassergefüllten Plethysmographen, die mit einem höheren Füllungsdruck arbeiten, scheint diese Fehlerquelle geringer zu sein. Die Exaktheit der rechnerischen Bestimmung aus den Druck-Volumen-Staukurven setzt voraus, daß der Venentonus für etwa 10 Sekunden annähernd konstant bleibt. Fortlaufende qualitative Tonusschreibungen mit der Verschlusstonographie haben gezeigt, daß in Ruhe Tonusverschiebungen sehr langsam vor sich gehen (31). Die von uns angewendete Methode verbindet die exakte Bestimmung des Venentonus, wie sie bei SCHEPPOKAT, THRON und GAUER mit Hilfe flüssigkeitsgefüllter Plethysmographen durchgeführt haben, mit einer einfacheren Versuchsanordnung, die zudem weniger störanfällig ist. Es werden einerseits aus den Staukurven lückenlose Druck-Volumen-Diagramme erhalten, die genauen Aufschluß über das Elastizitätsver-

halten der Venen geben, andererseits ist die rechnerische Bestimmung der venomotorischen Aktivität möglich. Durch wiederholte Stauversuche über einen gewissen Zeitraum hinweg läßt sich der Tonusverlauf graphisch darstellen.

D. UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen wurden an 7 herzgesunden Personen und 8 herzinsuffizienten Patienten durchgeführt. Als herzgesund wurden solche Personen betrachtet, die weder anamnestisch noch durch objektive Untersuchungen einen Anhalt für eine Erkrankung des Herzens boten, noch subjektiv Herzbeschwerden angaben. Für die Gruppe der Herzinsuffizienten wurden solche Patienten ausgewählt, die in der klinischen Untersuchung kardiale Symptome wie Beinödeme, Nykturie, Lebervergrößerung, röntgenologische Herzvergrößerung und Dyspnoe aufwiesen. Weiterhin wurde die Messung des peripheren Venendrucks während Belastung (24, 26) zur Klärung über das Vorliegen einer Herzinsuffizienz herangezogen: liegt eine Druckerhöhung in bezug auf den Ruhewert in einer Vene des Unterarmes 30 Sekunden nach Belastungsende vor, so kann mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf eine Rechtsinsuffizienz des Herzens geschlossen werden.

Bei den herzinsuffizienten Patienten wurde die therapeutische Digitalisgabe ca. 1 Woche vor Versuchsbeginn abgesetzt, bei einigen Herzinsuffizienten (May, Mai, Har) lag die letzte Glykosidgabe einige Monate zurück. Besonders erwähnt sei die Patientin May, bei der eine Tricuspidalinsuffizienz diagnostiziert wurde.

Die Probanden wurden in einem etwas abgedunkelten Raum auf einem Untersuchungstisch bequem gelagert. Die Raumtemperatur lag zwischen 21 und 24 Grad Celsius und war während der Versuchsdauer annähernd konstant. Bei der Versuchsdurchführung wurde auf absolute Ruhe im Raum besonders geachtet. Der Venentonus wurde in wiederholten Stauversuchen während der Zeit von ca. 30 Minuten vor Strophanthingabe und ca. 40 Minuten nach der Verabreichung von Strophanthin aufgezeichnet und errechnet. Es wurde $1/8$ bzw. $1/4$ Strophanthin-k (Kombetin, Boehringer Mannheim) langsam intravenös injiziert.

E. ERGEBNISSE

Um Änderungen der venomotorischen Aktivität nach Strophanthingabe als eine Wirkung des Strophanthins richtig beurteilen zu können, ist es notwendig, die physiologischen Schwankungen des Venentonus vor Strophanthinverabreichung in die Betrachtung miteinzubeziehen. Jüngere oder vegetativ labile Personen zeigen erfahrungsgemäß stärkere Schwankungen im Ruhetonus als ältere, ausgeglichene Versuchspersonen. Ein Vergleich der Tonuswerte vor Strophanthingabe zwischen der 17jährigen Patientin Re und der 83jährigen Patientin Dus veranschaulicht diesen Unterschied: im ersten Fall liegt eine Schwankung des Tonus von $45 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ bis $75 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ beim zweiten Fall liegt jedoch nur ein Minimalwert von $18,3 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ und ein Maximalwert von $21,8 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ vor. Für eine eventuelle Beurteilung der Venentonusänderung muß man sich demnach an einem Mittelwert orientieren.

Herz gesunde

Bei fünf von sieben untersuchten herzgesunden Patienten zeigt sich zweifellos keine Änderung der venomotorischen Aktivität nach der Gabe von Strophanthin innerhalb des Zeitraums von 40 Min. Die Tonusoszillationen der Patienten Her (4), Gar (5), Wei (10), Re (13) und Le (16) bewegen sich nach der Strophanthingabe in der gleichen Größenordnung wie vor Strophanthin (Abb. 15, 16, 15, 17, 12 und 22). Bemerkenswert ist lediglich die oben erwähnte starke Ruheschwankung der Patientin Re (13) (Abb. 17). Auch wird aus dem Tonusverlauf der angeführten Personen keine steigende oder fallende Tendenz der venomotorischen Aktivität ersichtlich, so daß wohl keine Auswirkung von Strophanthin auf den peripheren Venentonus während des gemessenen Zeitraums bei diesen Personen besteht.

Demgegenüber andersartig verhalten sich die Patienten Hö (11) und Bö (12):

Bö (12) zeigt nach Strophanthingabe im Tonusverlauf während der ersten 20 Minuten keine Änderung, steigt dann jedoch an und sinkt nach weiteren 5 Minuten wieder auf den ursprünglichen Wert. Ob dieser Effekt jedoch auf der Strophanthinwirkung beruht, wird noch zu diskutieren sein.

Der Verlauf des Venentonus des Patienten Hö (11) weist einen raschen, steilen Tonusanstieg nach Strophanthingabe auf und beginnt nach ca. 10 Minuten wieder auf den Ausgangswert zu sinken. Diese Beobachtung erscheint um so bedeutsamer, als die Ruheschwankun-

gen außerordentlich gering sind (Minimalwert = $33,7 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$, Maximalwert = $35,3 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$), der Anstieg jedoch einen Gipfel von $E' = 59,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ und ein Plateau mit E' -Werten von $44,2 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ bzw. $47,2 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ aufweist (Abb. 14, 21).

Herzinsuffiziente

Bei den Herzinsuffizienten sind wieder zwei in ihrer Reaktion verschiedene Gruppen zu beobachten.

Die Patienten May (6), Schw (7), Dus (9), Hö (14), Dusch (15) und Rie (17) zeigen keine oder keine sicheren Änderungen im Verlauf des Venentonus nach Strophanthingabe im Vergleich zu den Ausgangstonusschwankungen vor Strophanthin. Die Tonusschwankungen nach Strophanthin oszillieren um eine gleich hohe Nulllinie wie die Schwankungen vor der Injektion. Ebenso wenig wie sich bei diesen Patienten akute Tonusänderungen nach der Strophanthingabe feststellen lassen, zeigt sich in ihrem Tonusverlauf eine steigende oder fallende Tendenz. Bei diesen 6 von 8 untersuchten Herzinsuffizienten läßt sich demnach keine Reaktion des Venentonus auf Strophanthin feststellen (Abb. 4, 5, 9 und 19, 10, 7, 8).

Der periphere Venentonus des Patienten Mai (19) hingegen fällt nach Strophanthin ca. 10 Minuten um einen E' -Wert von $10 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ ab. (Ruheminimum $31,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$, 15 Minuten nach Strophanthin $E' = 21,5 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$) (Abb. 3, 20).

Der Patient Ha (8) zeigt vor Strophanthin ziemlich konstante Ruhewerte (Minimum $29,3 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$, Maximum $33,6 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$). Kurz nach der Strophanthininjektion steigt der Tonus schnell auf einen Gipfelwert an ($E' = 52,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$) und fällt dann kontinuierlich auf einen Wert $E' = 21,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ (30 Minuten nach Strophanthin), der um $8,3 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ unter dem Minimalausgangswert liegt (Abb. 6, 18).

Die beiden letztgenannten Patienten Mai (19) und Ha (8) weisen als gemeinsames Merkmal ein Abfallen der venomotorischen Aktivität ca. 10 Minuten nach Strophanthingabe unter den Ausgangswert auf.

Die aus den Staukurven errechneten E' -Werte sind in den Tabellen I und II und in den Abb. 3-17 zusammengefaßt.

F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

HORSELEY und ECKSTEIN konnten in Untersuchungen an 9 Herzgesunden nach Gabe von Acetylstrophanthidin bei 5 Personen einen Anstieg des Venentonus beobachten, während sich bei 4 Probanden kein Anstieg nachweisen ließ. Der Venentonus war bei diesen 4 Personen nach Strophanthidingabe unverändert (21). BRAUNWALD et al. kamen in ihren Arbeiten über Digitalis und Venentonus zu folgenden Ergebnissen: bei 10 untersuchten Herzgesunden stieg der Venentonus sofort nach Gabe von g-Strophanthin (Ouabain), bei 6 Herzinsuffizienten zeigte sich ein sofortiger Abfall des Venentonus nach Strophanthin (8, 28). Dagegen zeigten unsere Versuche folgende Ergebnisse: bei den 7 untersuchten Herzgesunden konnte bei 5 Personen nach Gabe von k-Strophanthin (Kombetin^R) keine Änderung der venomotorischen Aktivität festgestellt werden. Bei dem Probanden Bö (12) ist ca. 20 Minuten nach Strophanthin-Gabe ein kurzzeitiger Anstieg zu beobachten, der Tonus sinkt jedoch nach 4-5 Minuten wieder auf den Wert vor dem Anstieg ab. Es ergibt sich die Frage, ob dieser kurze zwischenzeitliche Anstieg des Venentonus auf einer Strophanthinwirkung beruht. Das verzögerte kurzzeitige Ansteigen und Wiederabsinken des aktiven Venentonus scheint eher auf eine Beeinflussung durch vegetative Reize unbekannter Ursache zurückzuführen zu sein, wie sie häufig auch bei länger dauernden Ruhemessungen beobachtet werden. Diese Deutung ist um so mehr wahrscheinlich, als der Tonusverlauf im Ganzen betrachtet bei diesem Patienten (Nr. 12 Bö) keine steigende Tendenz aufweist, vielmehr sich auf einen Mittelwert einpendelt.

Die Versuchsperson Hö (11) zeigt einen charakteristischen Verlauf im Venentonus. Nach sehr konstanten Werten vor Strophanthin-Gabe steigt der Venentonus nach Strophanthin-Injektion sehr rasch auf einen Wert von $E' = 59,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ (Ausgangswert $E' = 33,7 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$) an, fällt jedoch nach einigen Minuten wieder ab und erreicht nach ca. 20 Minuten den Ausgangswert. Der weitere Verlauf zeigt eine mehr abfallende Tendenz.

Bei den 8 untersuchten herzinsuffizienten Patienten zeigen 6 Patienten keine Änderung im Tonusverhalten vor und nach Strophanthin-Gabe. 2 Patienten dagegen weichen von diesem Verhalten ab. Der Venentonus der Versuchsperson Mai (19) bleibt nach Strophanthin-Gabe für ca. 10 Minuten auf dem Niveau des Ausgangswertes und fällt dann binnen 7 Minuten auf einen E' -Wert von $21,5 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ ab, der um $10,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ unter dem Ausgangswert liegt.

Die Versuchsperson Ha (8) zeigt bei nahezu konstanten Ausgangswerten einen sofortigen Anstieg des Venentonus nach der Injektion von Strophanthin. Der Tonus fällt jedoch schon nach etwa 3 Minuten wieder kontinuierlich ab, hat nach ca. 20 Minuten den Ausgangswert er-

reicht und unterschreitet diesen um $10,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$ (Ausgangswert $31,1 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$, Endwerte um $21,0 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$).

Es ergibt sich demnach bei den Herzgesunden im Tonusverlauf bei 5 Personen ein unverändertes Tonusverhalten nach Strophanthin, bei einer Person ein unsicheres Verhalten und bei einer weiteren Versuchsperson (Hö (11)) ein Anstieg kurz nach Strophanthin-Gabe, der etwa 10 Minuten anhält.

Bei den Herzinsuffizienten ist bei 6 Patienten ein unveränderter Tonusverlauf nach Strophanthin zu beobachten, während bei 2 Personen nach einer gewissen Zeit ein Tonusabfall erfolgt, wobei bei der Versuchsperson Ha (8) dem Abfall ein kurzzeitiger Tonusanstieg vorausgeht.

Diese Ergebnisse stimmen nur bedingt mit denen von BRAUNWALD und MASON, eher noch mit denen von HORSELEY und ECKSTEIN überein.

Zur Interpretation unserer Ergebnisse scheint insbesondere der Einwand berechtigt, daß der plötzliche Anstieg nach der Injektion von Strophanthin auf einen unspezifischen Reizeffekt zurückzuführen sei. Dies scheint jedoch nicht der Fall zu sein, da bei der weitaus größeren Zahl der untersuchten Patienten bei gleichen Versuchsbedingungen kein Anstieg erfolgt ist. Zudem war bei Tonusmessungen, die kurz nach der Injektion erfolgten, kein erhöhter Wert zu messen, vielmehr erfolgte der Tonusanstieg erst nach 2 bis 3 Minuten.

Fortlaufende Tonusmessungen mit der Verschlusstonographie haben außerdem gezeigt, daß reflektorische Tonusänderungen, die durch äußere Reize hervorgerufen werden, sehr schnell erfolgen und sehr rasch wieder abfallen, wie unter anderem auch der Valsalvasche Versuch zeigt (25). Ferner fanden wir bei Vorversuchen mit der Verschlusstonographie bei Injektion von physiologischer Kochsalzlösung keinerlei Andeutung der venomotorischen Aktivität.

Obwohl die Mehrzahl der Untersuchten keine venomotorischen Reaktionen nach Strophanthin-Gabe aufweisen, scheint es doch gerechtfertigt zu sein, die beobachteten Tonusänderungen, die kurz nach der Strophanthin-Injektion und auch die Änderungen, die erst nach ca. 10 Minuten nach der Injektion erfolgten, als Wirkung des Strophanthins aufzufassen.

Es ist natürlich schwierig, für dieses unterschiedliche Verhalten eine Erklärung zu finden.

BRAUNWALD unterscheidet eine direkte und eine indirekte Wirkung des Strophanthins auf die Gefäßmuskulatur.

Er nimmt grundsätzlich eine direkte periphere Wirkung des Strophanthins auf den glatten Muskel der Venenwand an, da er an Versuchen bei Herzgesunden nach Ausschaltung der sympathischen Nervenfasern durch Guanethidin ebenfalls Tonusänderungen registrieren konnte. Die direkte Wirkung besteht also in der Erregung der Venenwandmuskulatur und folglich in einer Tonsunahme. Zur Erklärung des

Tonusabfalls bei Insuffizienten nimmt BRAUNWALD die gleiche periphere Wirkung des Strophanthins am glatten Gefäßmuskel an.

Diese Wirkung würde jedoch überlagert durch einen Vasomotorenreflex, eine indirekte Wirkung des Strophanthins, die durch die Blutvolumenverschiebung aus dem Splanchnicusgebiet in den Kreislauf und durch die Erhöhung des Schlagvolumens des Herzens ausgelöst wird. Über das vegetative Nervensystem würde der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur herabgesetzt, es folge also eine reflektorische Venentonusminderung.

Die indirekte Wirkung des Strophanthins bestehe in einer Tonussenkung infolge eines Kreislaufreflexes, der durch die Verbesserung des Schlagvolumens beim insuffizienten Herzens ausgelöst werde. BRAUNWALD nimmt weiterhin an, daß die periphere Wirkung sofort nach der Digitalis-Injektion eintritt und erst später die Herzwirkung einsetzt (4, 6, 8, 28).

Aufgrund der noch offenen Frage, ob tatsächlich eine direkte periphere Wirkung am glatten Muskel des Gefäßes gesetzmäßig ist, könnten zur näheren Klärung gleichzeitige Versuche an vom Kreislauf isolierten Gefäßabschnitten mit der Verschußtonographie beitragen. Eine gesetzmäßige, direkte periphere Wirkung des Strophanthins auf den Venentonus ist nach unseren Ergebnissen eher unwahrscheinlich.

Auch SELZER konnte keine peripheren Wirkungen von Glykosiden feststellen (33, 34).

Möglicherweise sind die Differenzen zu den Ergebnissen von BRAUNWALD methodisch begründet. BRAUNWALD bestimmt die venomotorische Aktivität indirekt durch stufenweise Druckerhöhung in einem Wasserplethysmographen, die es nicht erlaubt, den Venentonus in kürzeren Zeitabständen zu messen. Außerdem wurde in den Versuchen von BRAUNWALD g-Strophanthin, in unseren Versuchen dagegen k-Strophanthosid benützt. Vielleicht liegt hier die Erklärung für das unterschiedliche Resultat, da auch HORSELEY und ECKSTEIN in ihren Versuchen mit Acetylstrophanthidin bei der Hälfte der Patienten keine Änderung im Verhalten des Venentonus nach Strophanthin-Gabe feststellen konnten (21).

G. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Methode zur quantitativen Messung der venomotorischen Aktivität wurden Untersuchungen an Herzgesunden und Herzinsuffizienten nach Strophanthingabe durchgeführt. Der Venentonus wurde vor und nach der Applikation von Strophanthin (1/4 bzw. 1/8 Kombetin) gemessen.

1) Bei den 7 untersuchten Herzgesunden zeigen 5 Personen nach Strophanthin ein unverändertes Verhalten des peripheren Venentonus. Bei einer Person steigt der Tonus ca. 20 Minuten nach Strophanthingabe kurzzeitig an, kehrt jedoch nach 4 Minuten auf den Ausgangswert zurück. Bei einem weiteren herzgesunden Probanden läßt sich ein Anstieg des Venentonus kurz nach der Injektion von Strophanthin feststellen, der 10 Minuten anhält.

2) Bei den 8 untersuchten Herzinsuffizienten ist bei 6 Patienten ebenfalls ein unveränderter Tonusverlauf nach Strophanthingabe zu beobachten. Bei zwei Patienten erfolgt ein Abfallen des Venentonus nach Strophanthin.

3) Die Ergebnisse werden diskutiert. Entgegen den Befunden von BRAUNWALD scheint nach unseren Ergebnissen keine gesetzmäßige, direkte periphere Wirkung von Strophanthin auf die glatte Gefäßmuskulatur vorzuliegen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Untersuchungen von SELZER überein.

HERZGESUNDE

TABELLE I

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Stroph.- Dosis (mg)	Werte vor Strophanthin	Werte nach Strophanthin (min.)							
					0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40
4	Her m	42	1/8	19,2	21,9	-	17,2	17,7	16,9	18,6	19,3	
				20,5	19,6		18,6	16,9	20,7	18,9	19,3	
				17,5				18,0	21,1			
				19,6					20,7			
5	Gar m	33	1/4	26,2	-	-	-	25,7	20,4	24,9	33,2	30,6
				24,1				21,5	22,1	20,9		30,6
				28,4				22,1	21,5			
				26,5								
10	Wei m	1/4	1/4	26,3								
				11,0	16,5	13,5	16,5	13,5	9,7	16,5	11,2	13,5
				11,2	10,2	12,8	14,2	11,2				14,2
				8,7	12,8	9,5						
11	Hö m	66	1/4	15,1	13,5							
				11,6								
				33,8	59,0	44,2	37,2	21,9	21,9			
				33,7	44,2	47,2	35,2		19,8			
12	Bö m	17	1/4	33,7			44,2					
				35,3								
				33,7								
				33,2	33,0	31,3	23,8	22,9	39,6	54,0	35,0	
13	Re w	17	1/4	35,0								
				35,0								
				35,0								
				35,0								
16	Le m	32	1/4	16,8	20,3	15,9	13,6	15,4	15,1	15,1	16,2	
				17,1	14,6	14,1	14,1	14,4	14,8	15,4	16,8	
				15,9	13,0	12,8	13,4		15,6		15,8	
				17,5	15,4						16,2	

TABELLE II

INSUFFIZIENTE

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Stroph. Dosis (mg)	Werte vor Strophanthin	Werte nach Strophanthin (min.)									
					0-5	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45	
6	Mey w	29	1/8	6,5	5,3	6,8	7,2	7,6	7,4	7,4	7,4	8,6	8,9	
				6,6	7,0			7,6	8,3	8,0	7,4			
				6,3										
				6,8					7,0					
				8,8										
7	Schw w	79	1/8	7,6										
				16,5	14,0	15,0	14,0	-	15,0	15,7				
				14,0		16,5	16,1			14,7				
				14,4			13,2			18,4				
				12,5										
8	Har m	54	1/4	17,4										
				24,4										
				32,0	52,0	44,8	39,5	33,6	-	22,4	21,0	22,4		
				30,5	48,0	33,6					21,0	23,2	24,9	
				29,3									22,4	
9	Dus w	83	1/4	33,6										
				31,1										
				21,8	18,3	19,5	20,7	19,0	21,8	20,7				
				21,8	19,5	19,0	17,6	19,0	22,9	19,0				
				18,3	22,9	18,3				19,5	16,3			
14	HB w	59	1/4	20,7										
				19,0										
				30,2	28,0	30,2	30,2	24,5	23,8	27,0	29,1			
				28,0	29,1	27,0	32,7	23,8	23,1	28,1	34,5			
				32,7	31,4	27,0				25,4				
15	Duch w	58	1/4	26,2	34,2									
				26,2	30,2									
				24,5										
				28,0										
				33,1	41,5	28,7	29,6	-	26,8	28,8	28,7			
17	Rie m	63	1/4	28,7	26,8	25,9	24,4		25,9	27,6	25,2			
				80,8	24,4	29,6	25,9			25,9				
				33,1			26,8							
				34,6			25,2			27,6				
				21,5	17,3	-	14,8	17,1	25,0	25,0	25,0	19,1		
19	Mal m	71	1/4	23,1	16,3			17,1	27,0	27,0	19,1			
				21,6										
				22,1										
				40,0	40,0	29,5	25,5	21,5	-	21,5				
				31,0	40,0	35,0								
19	Mal m	71	1/4	31,0	31,0									
				35,0	35,0									
				46,0										
				40,0										

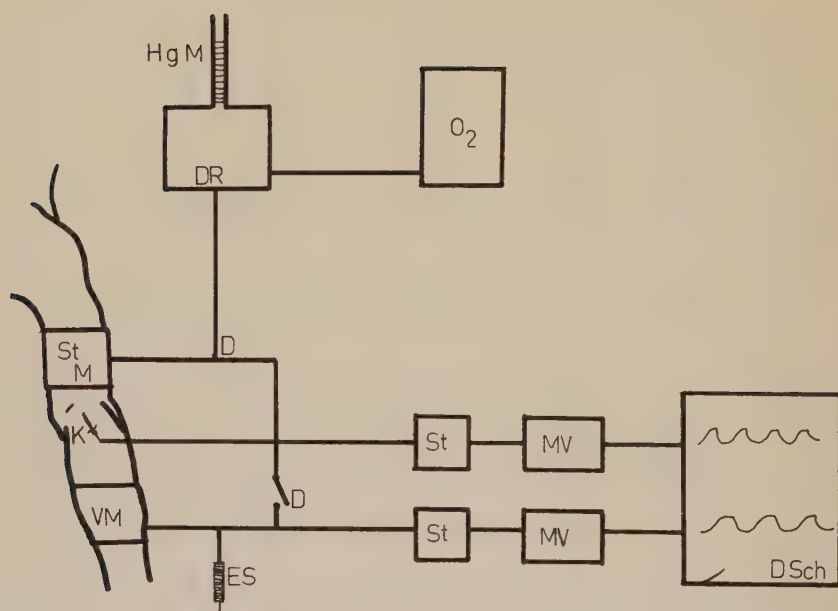
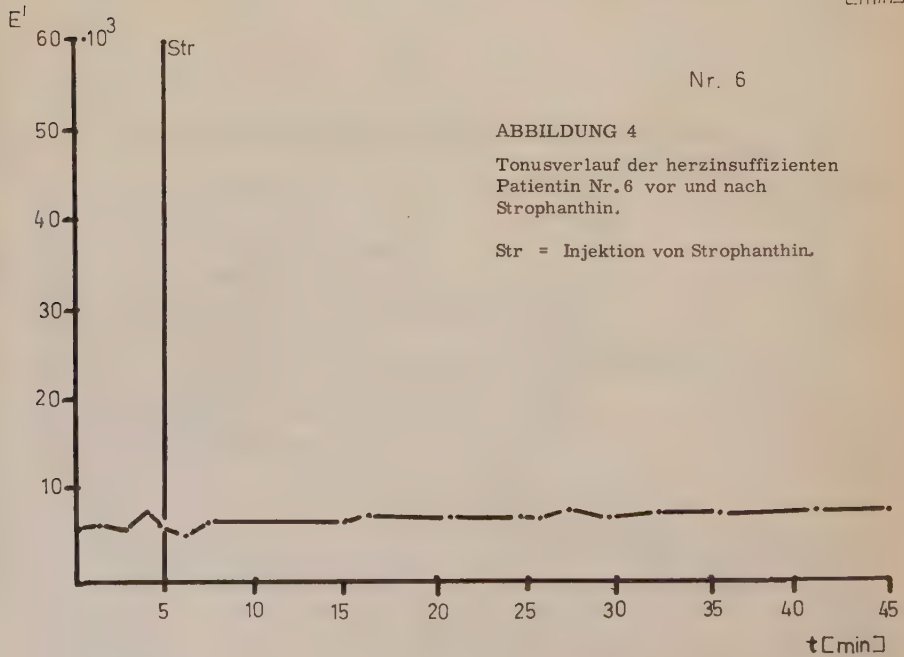
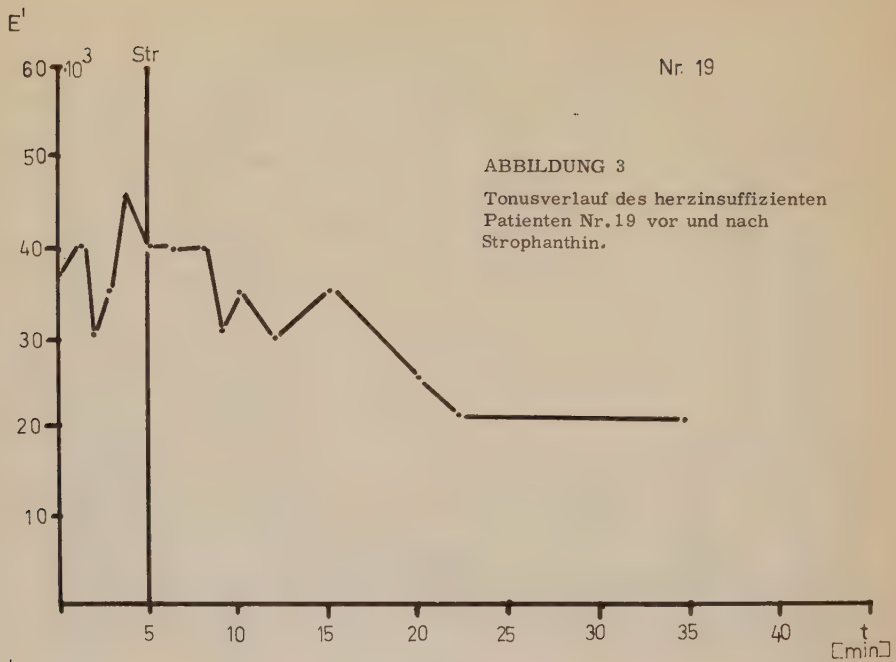
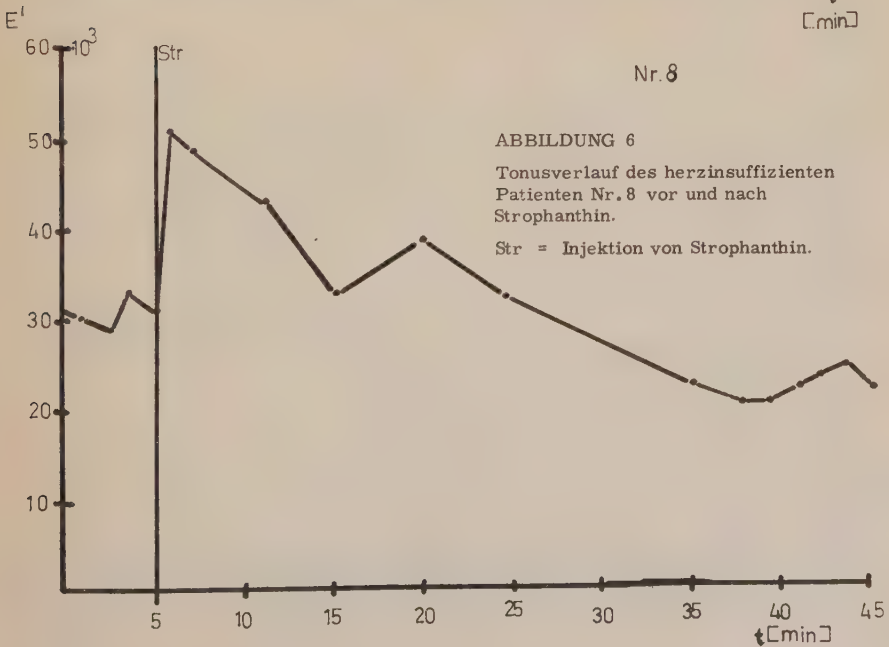
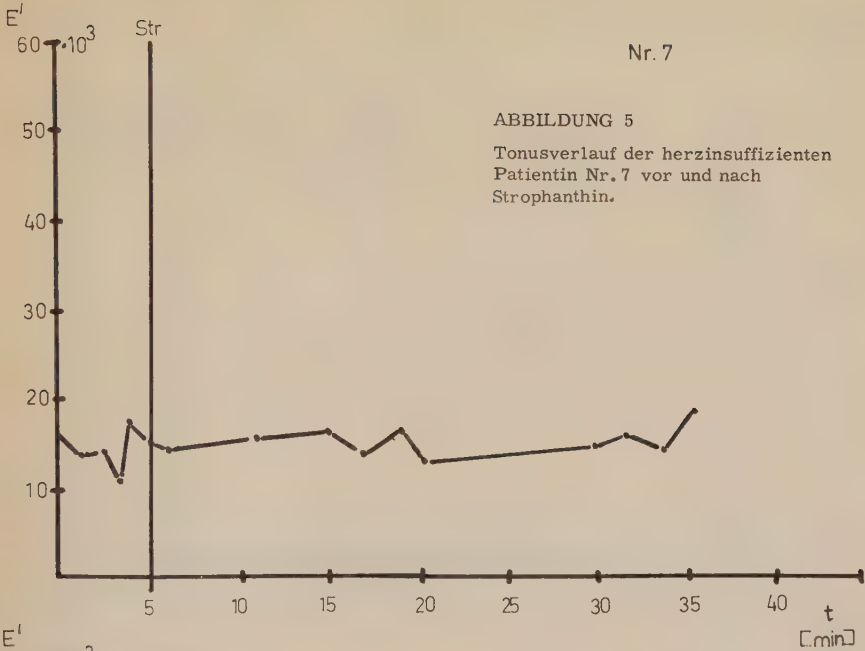


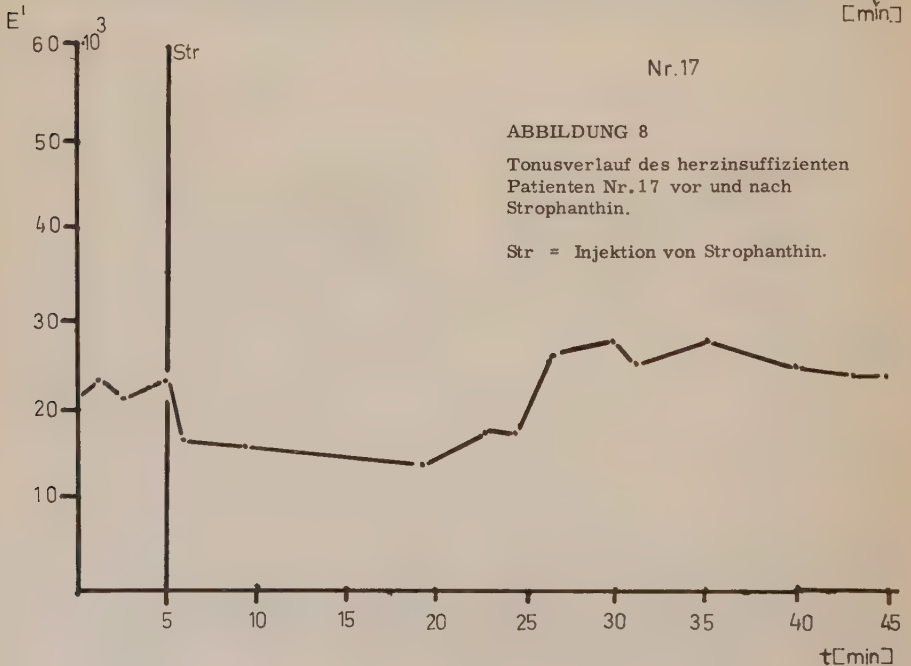
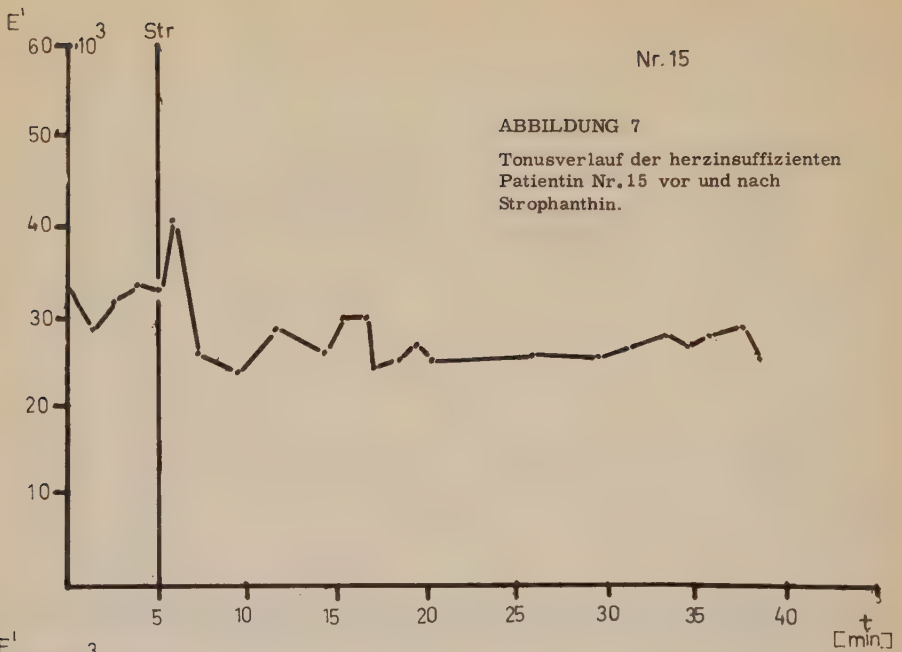
ABBILDUNG 1

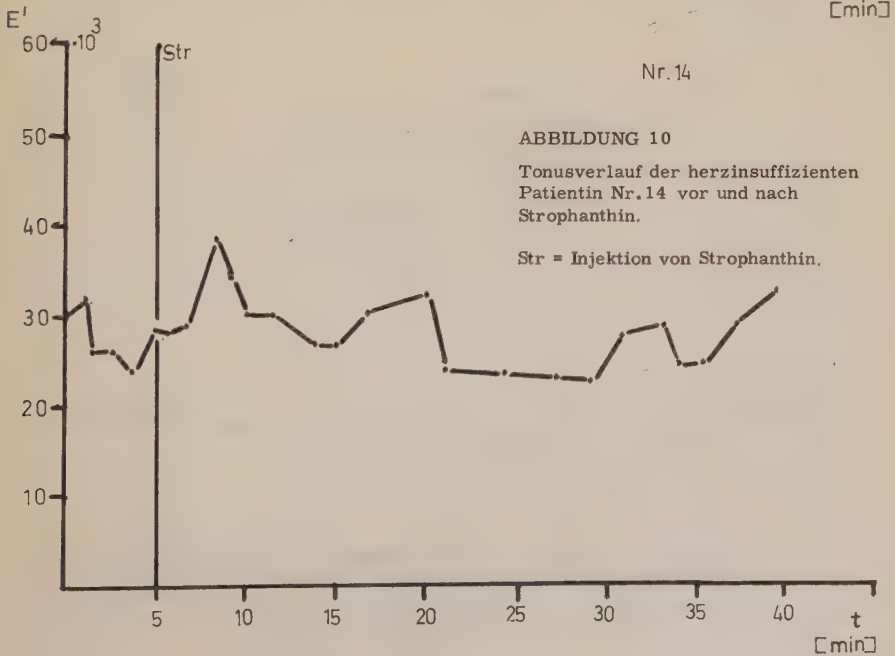
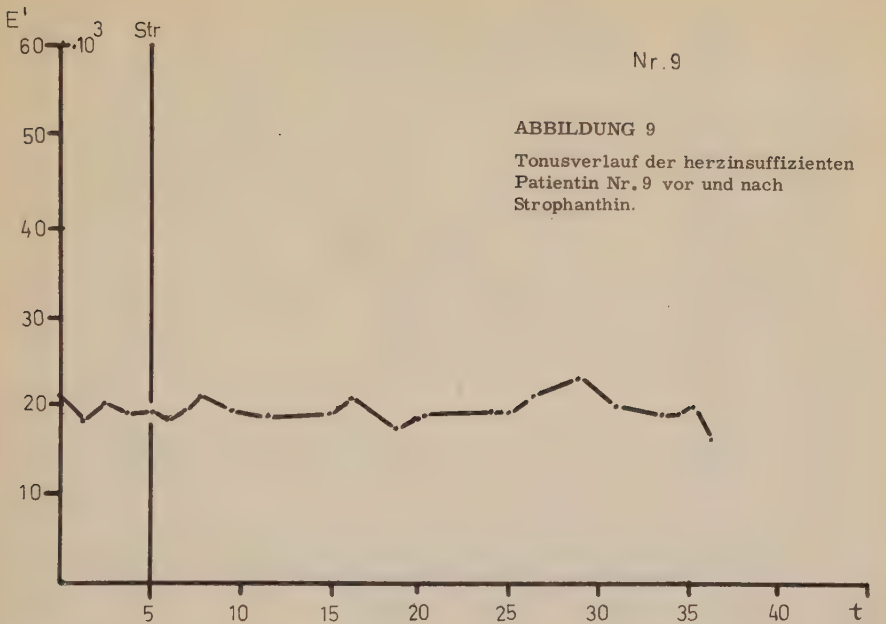
Versuchsanordnung zur quantitativen Tonusbestimmung.

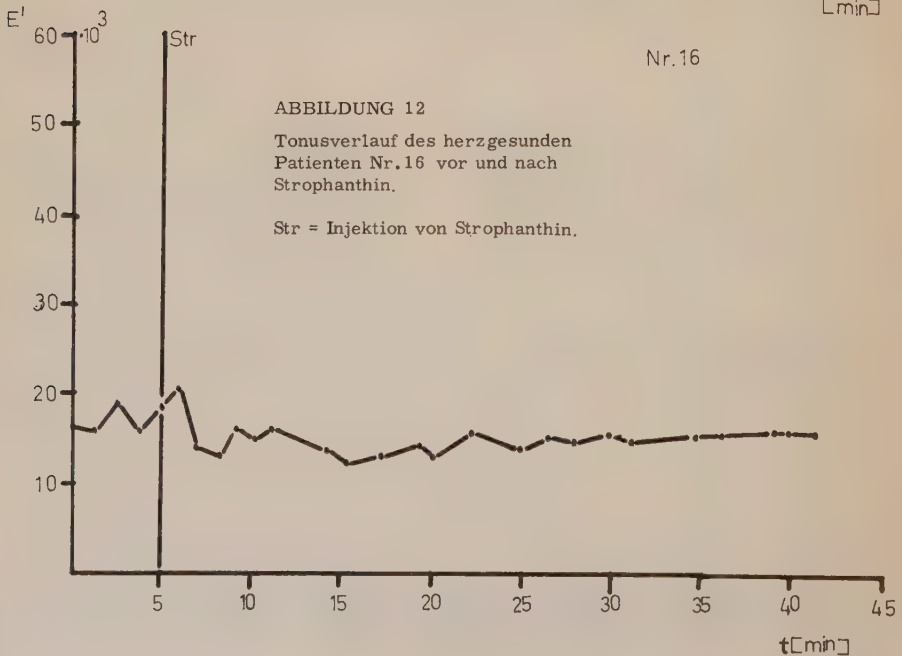
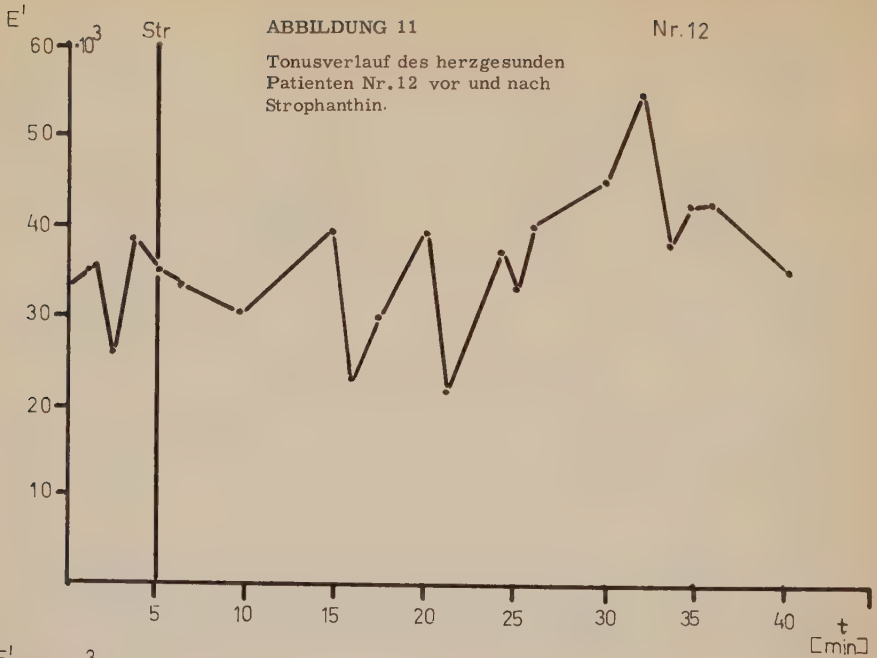
- O_2 = Sauerstoffbombe
- DR = Druckreservoir
- HgM = Quecksilbermanometer
- StM = Staumanschette
- VM = Manschette zur Volumenregistrierung
- D = Dreiwegehahn
- ES = Rekordspritze zur Eichung der Volumenänderung
- St = Statham-Druck-Element
- MV = Meßverstärker
- DSch = Direktschreiber

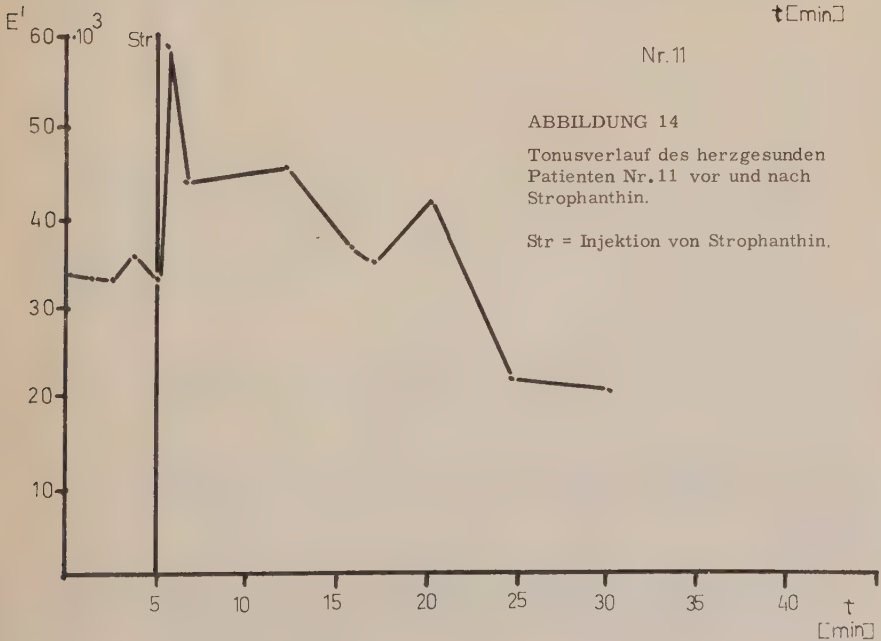
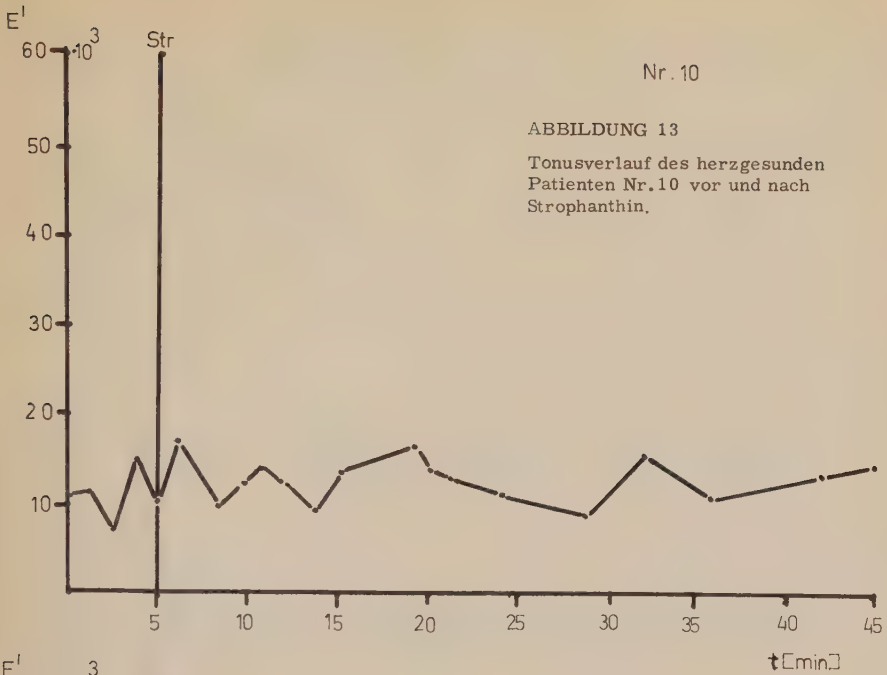












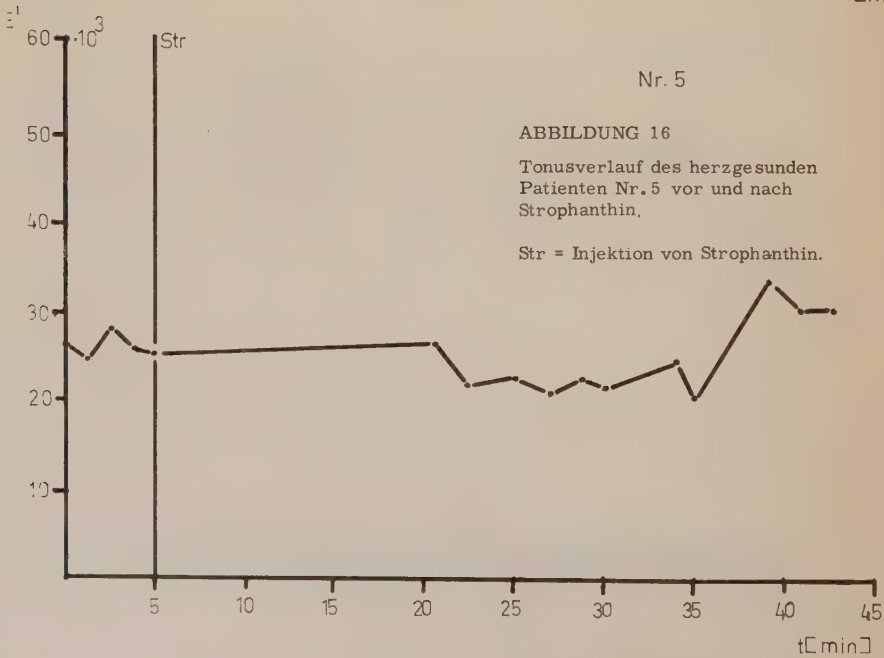
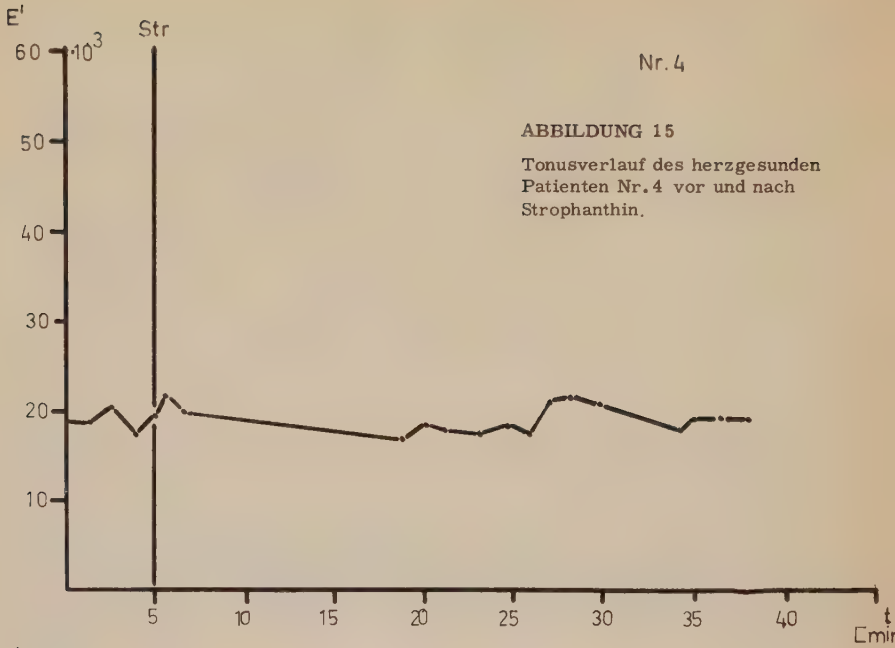


ABBILDUNG 17

Tonusverlauf der herzgesunden Patientin
Nr. 13 vor und nach Strophanthin.

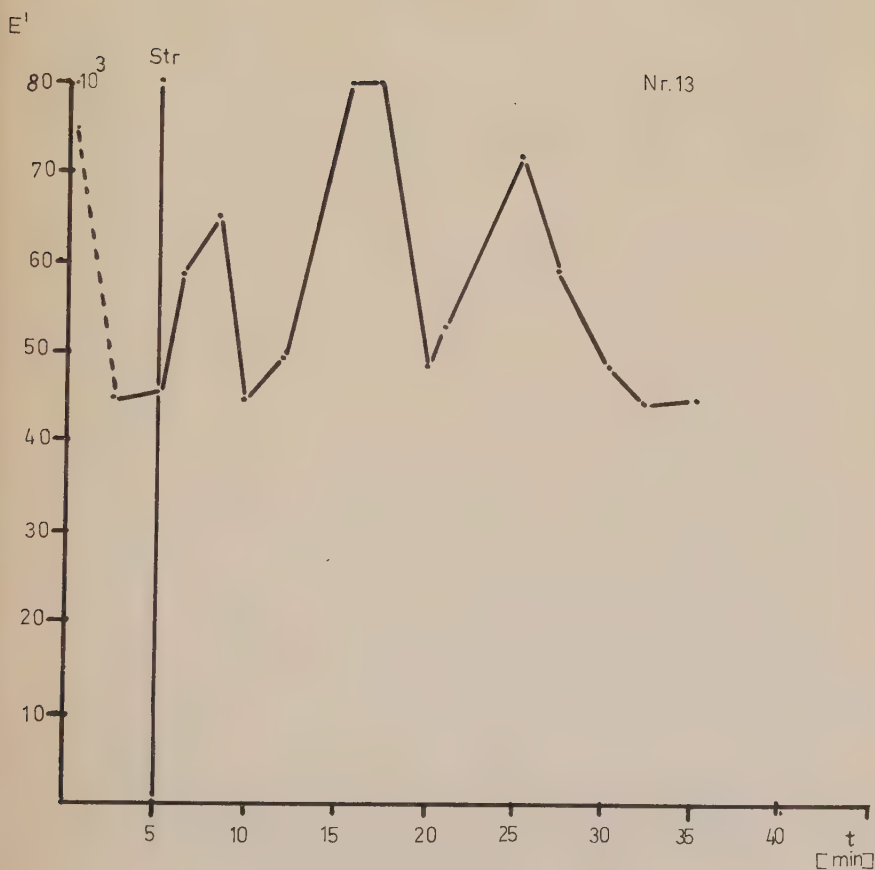
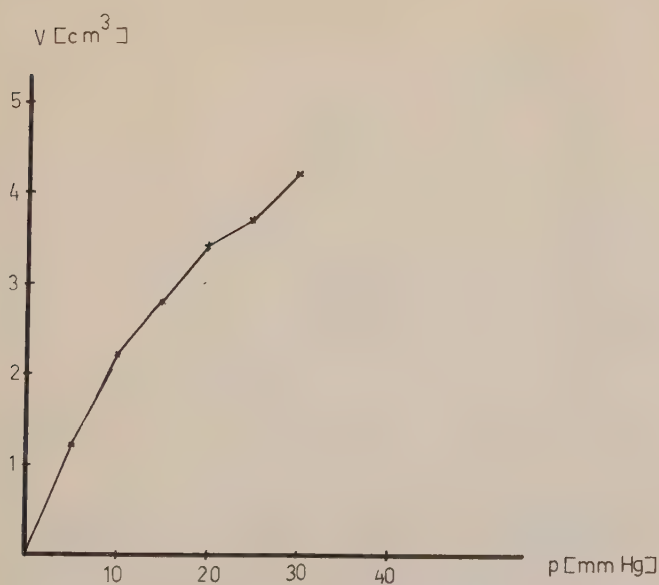
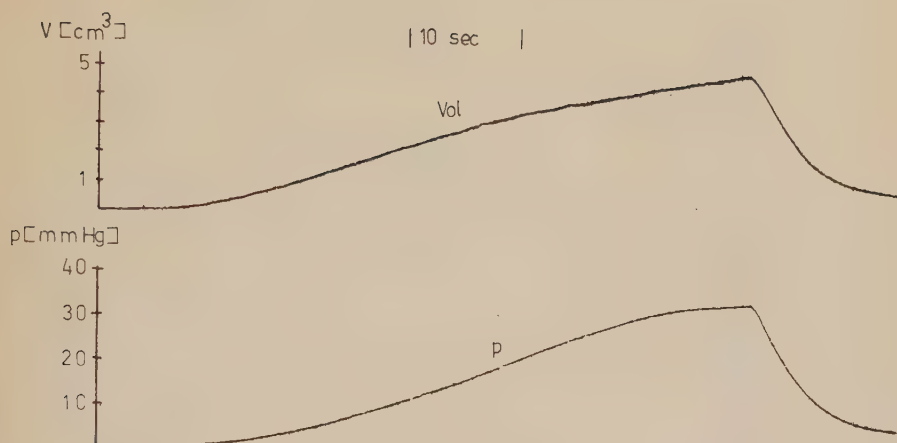


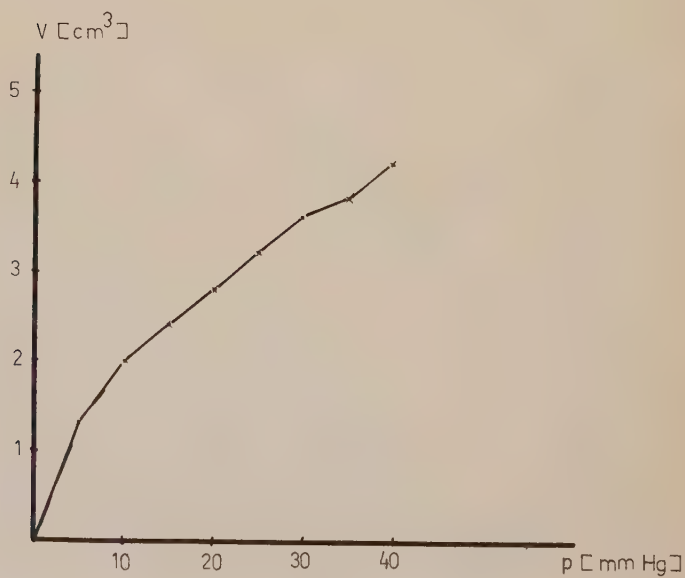
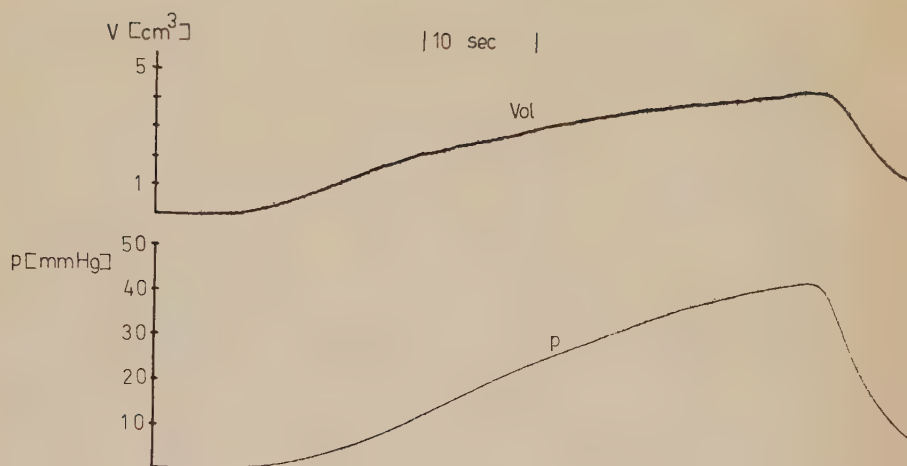
ABBILDUNG 18

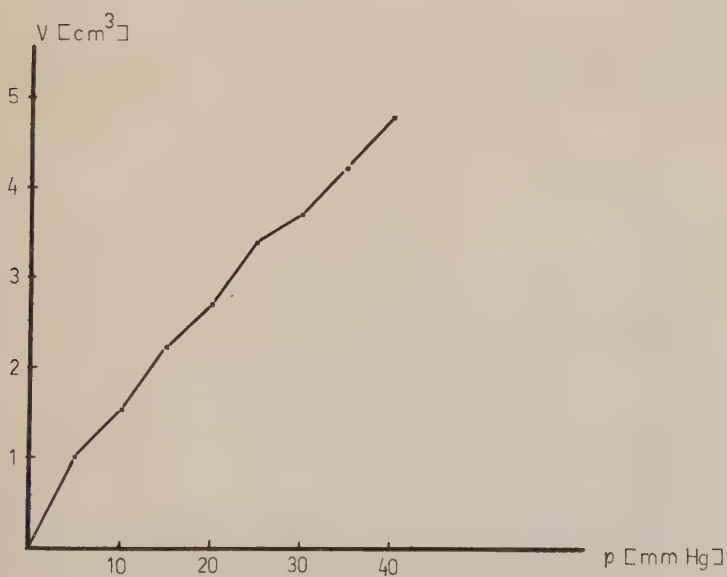
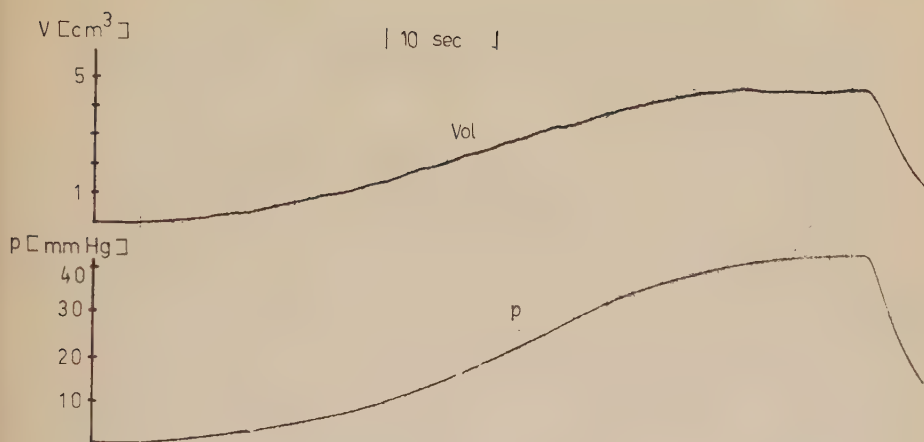
Nr. 8, B1 - B4

Tonusverlauf eines herzinsuffizienten Patienten in Ruhe vor und nach der Injektion von Strophanthin.

- B1 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm vor der Injektion von Strophanthin.
- B2 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 7 Minuten nach der Injektion.
- B3 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 15 Minuten nach der Injektion.
- B4 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 40 Minuten nach der Injektion.







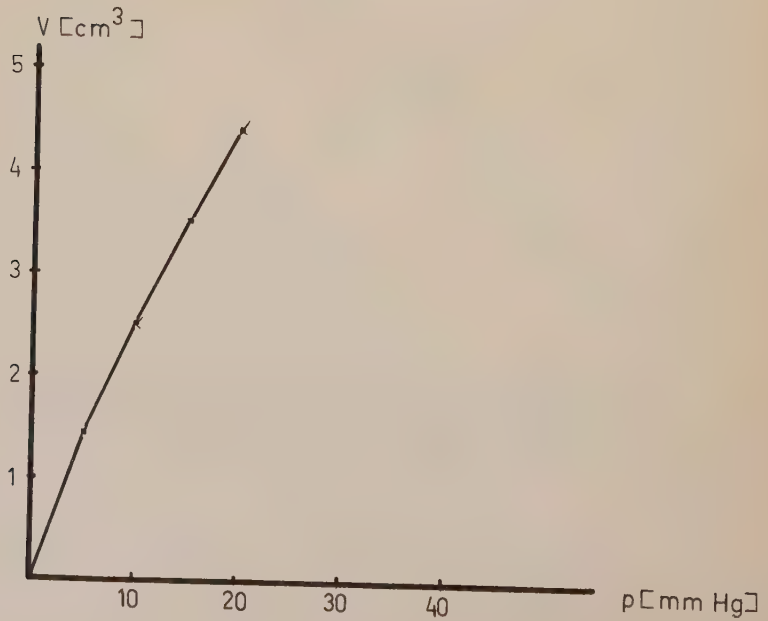
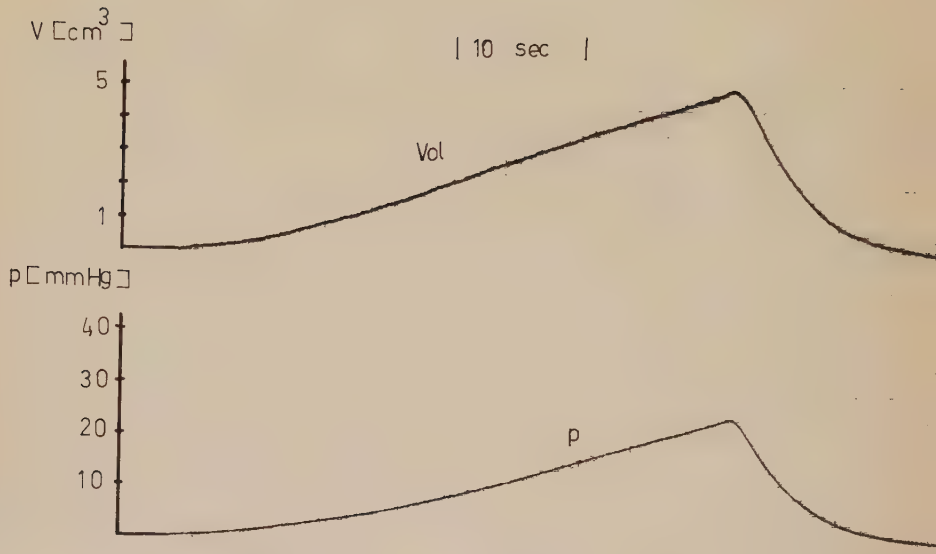


ABBILDUNG 19

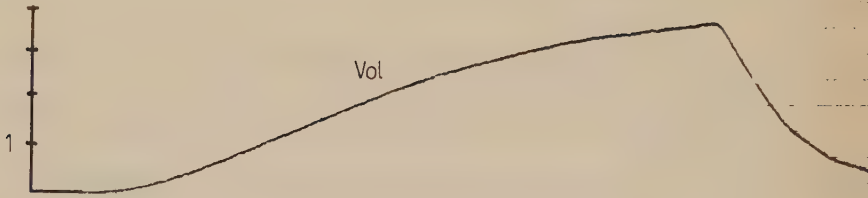
Nr. 9, B1 - B4

Tonusverlauf einer herzinsuffizienten Patientin in Ruhe vor und nach der Injektion von Strophanthin.

- B1 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm vor der Injektion von Strophanthin.
- B2 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 1 Minute nach der Injektion.
- B3 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 19 Minuten nach der Injektion.
- B4 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 29 Minuten nach der Injektion.

$V \text{ [cm}^3 \text{]}$

| 10 sec |

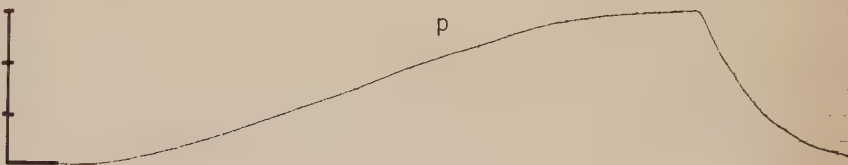
 $p \text{ [mm Hg]}$

30

20

10

p

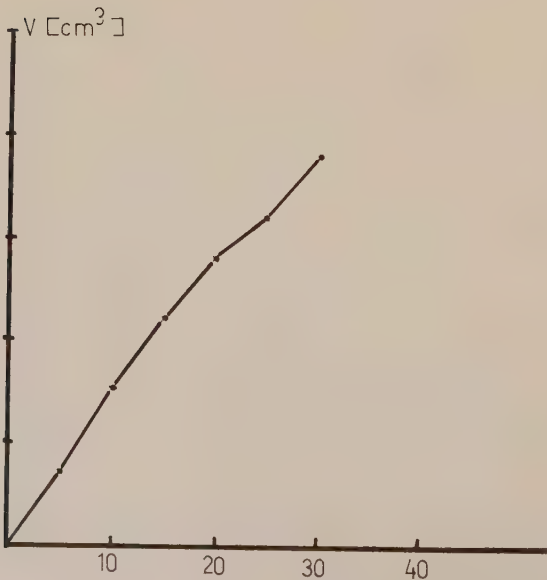
5 $V \text{ [cm}^3 \text{]}$

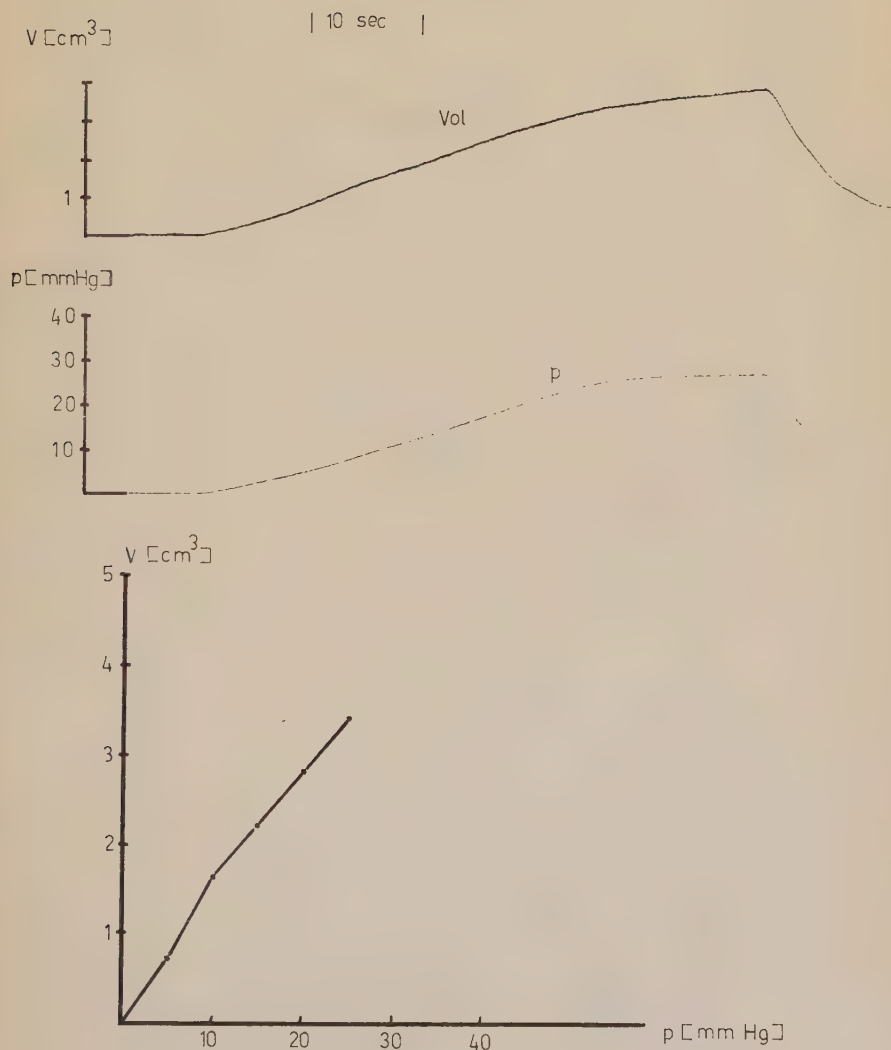
4

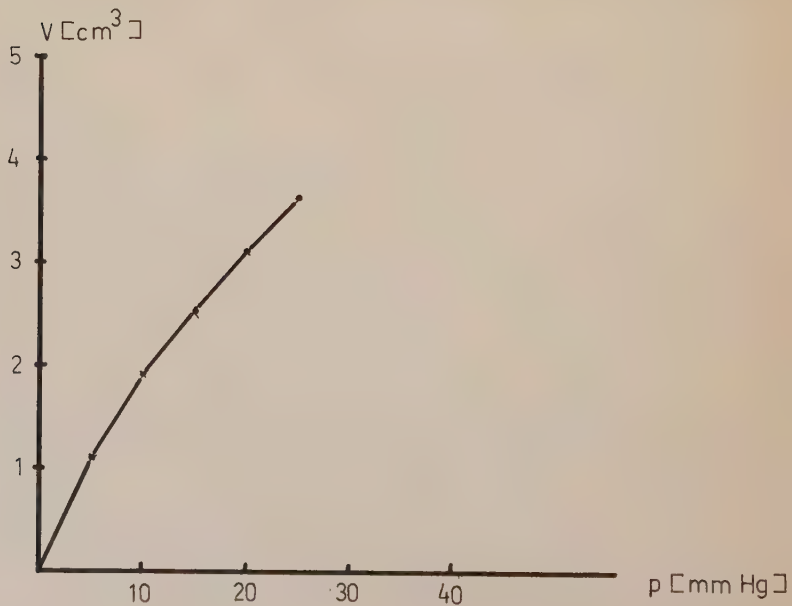
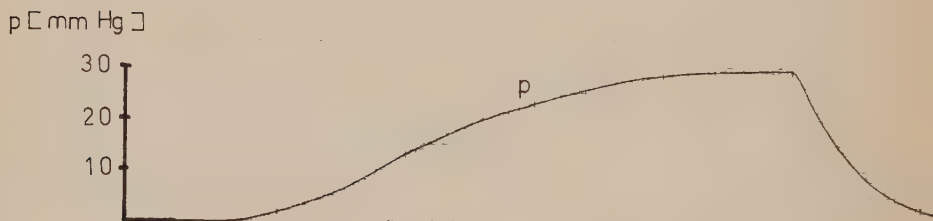
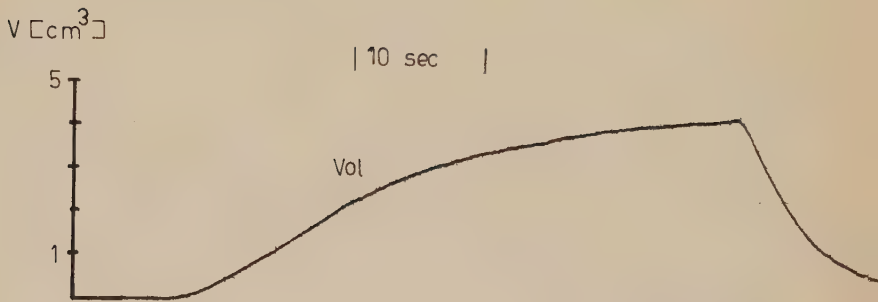
3

2

1

 $p \text{ [mm Hg]}$





$V [cm^3]$

| 10 sec |

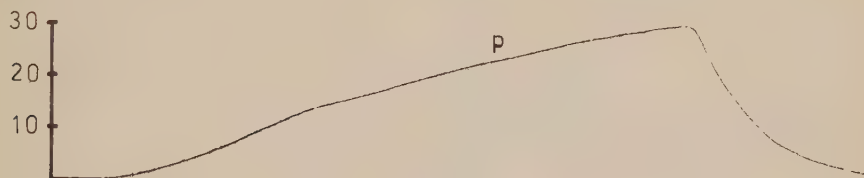
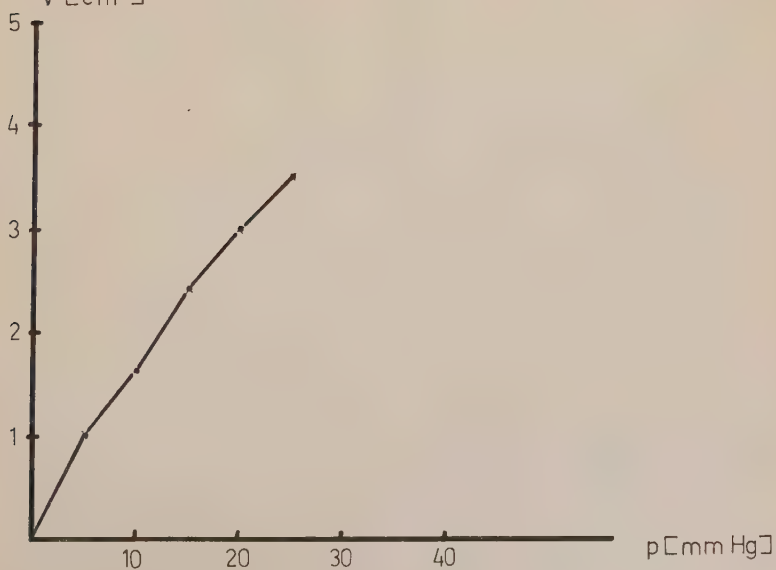
 $p [mmHg]$  $V [cm^3]$ 

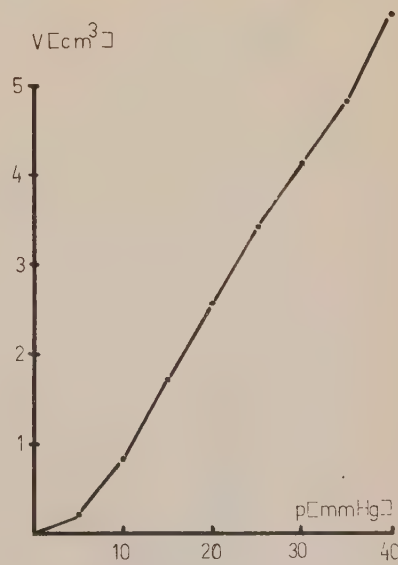
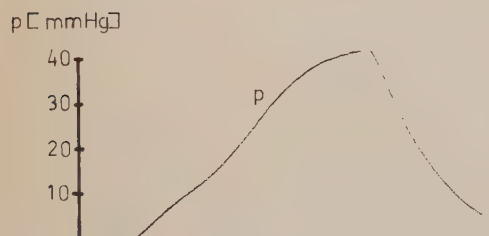
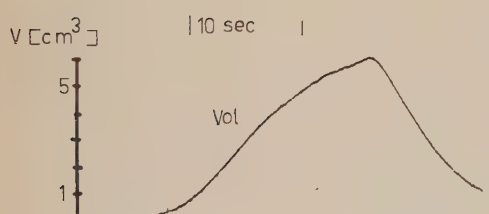
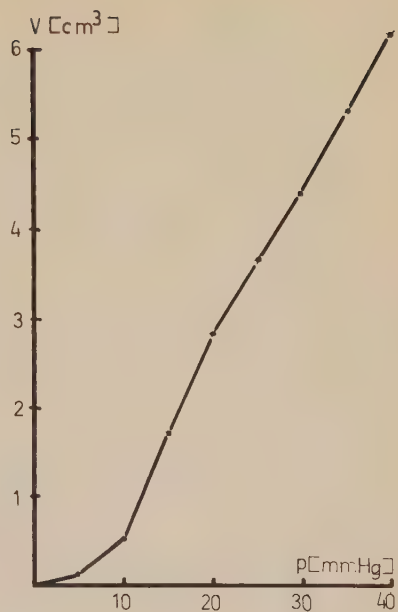
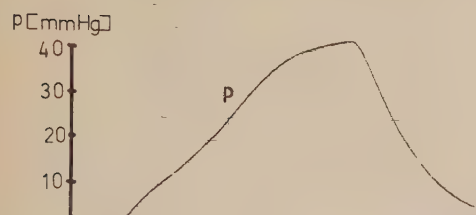
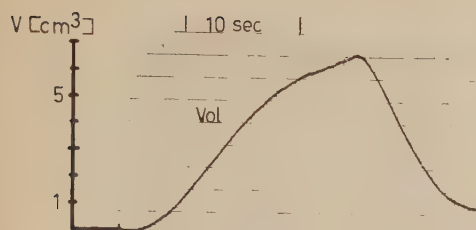
ABBILDUNG 20

Nr. 19, B1 - B4

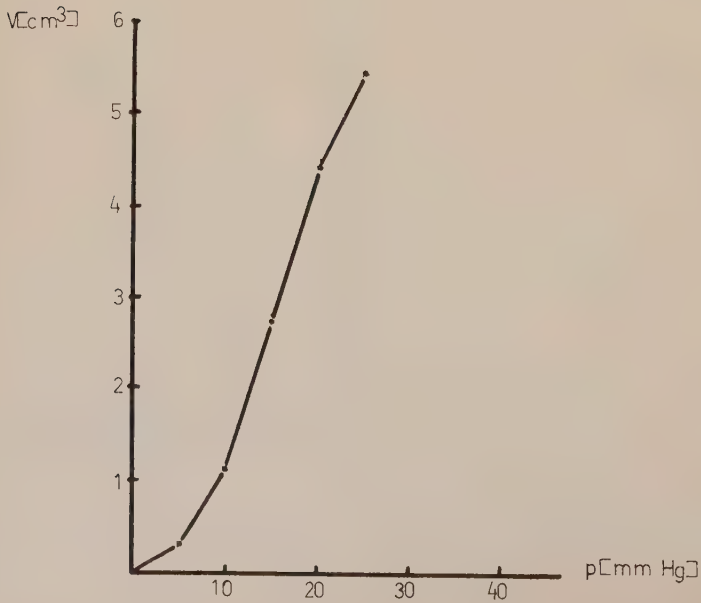
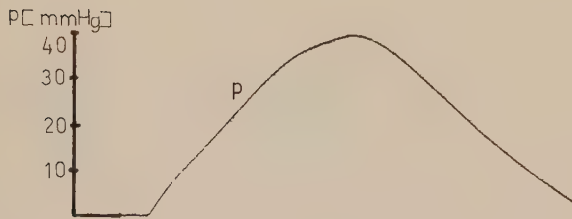
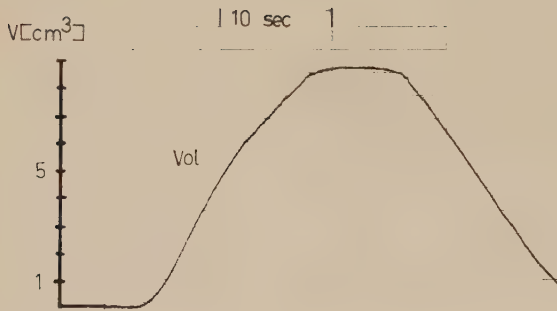
Tonusverlauf eines herzinsuffizienten Patienten in Ruhe vor und nach der Injektion von Strophanthin.

- B1 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm vor der Injektion von Strophanthin.
- B2 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 5 Minuten nach der Injektion.
- B3 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 16 Minuten nach der Injektion.
- B4 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 30 Minuten nach der Injektion.

Nr. 19, B 1



Nr. 19, B 2



Nr. 19, B 4

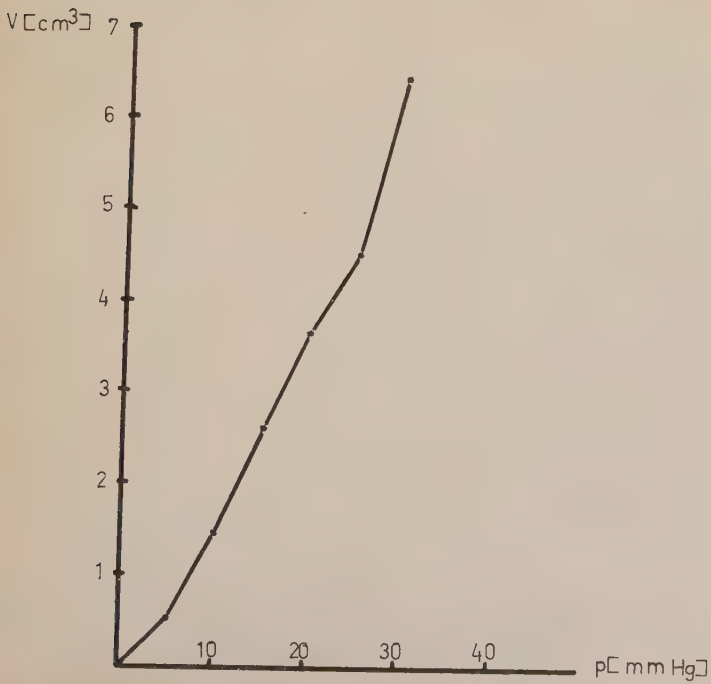
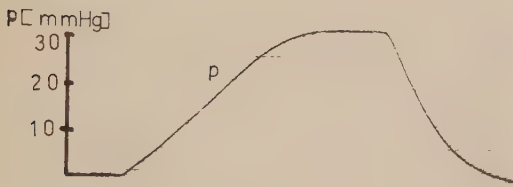
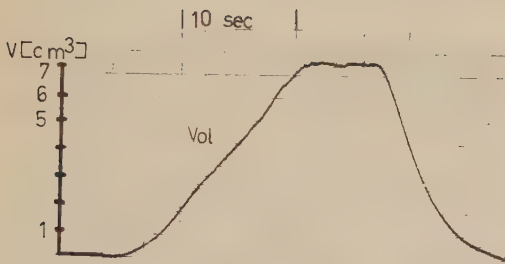
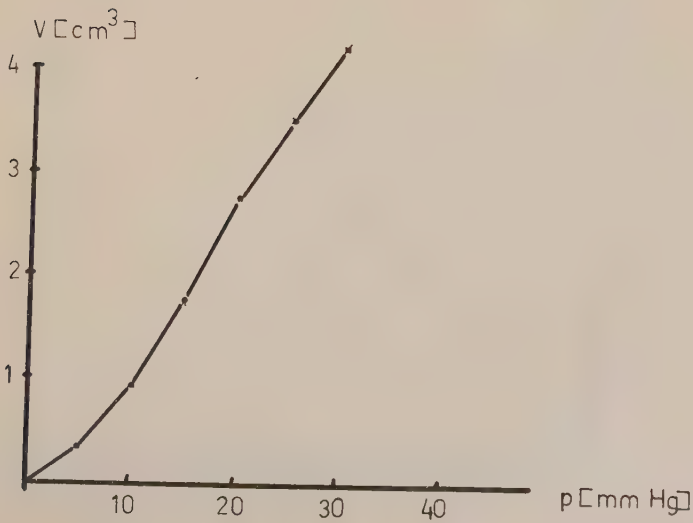
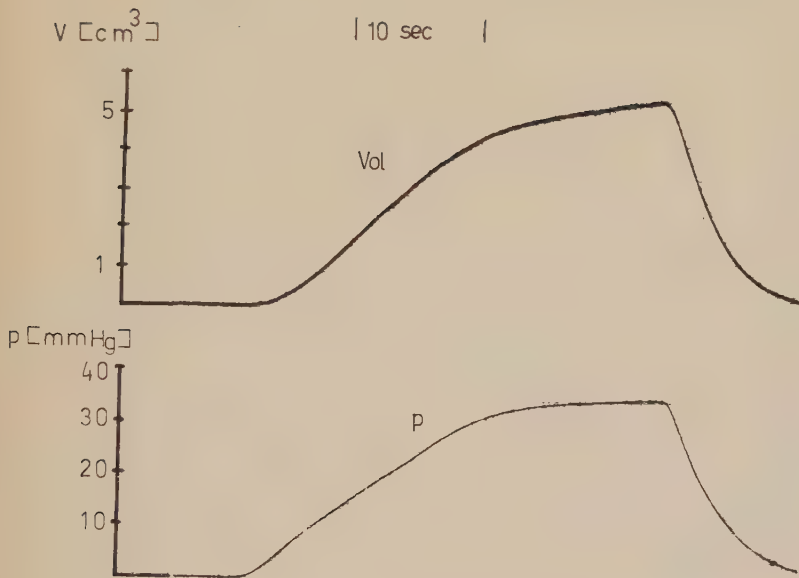


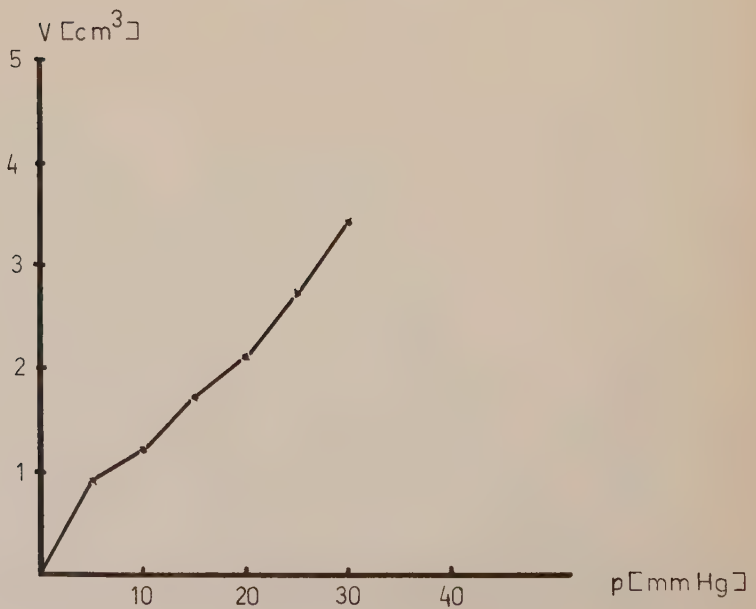
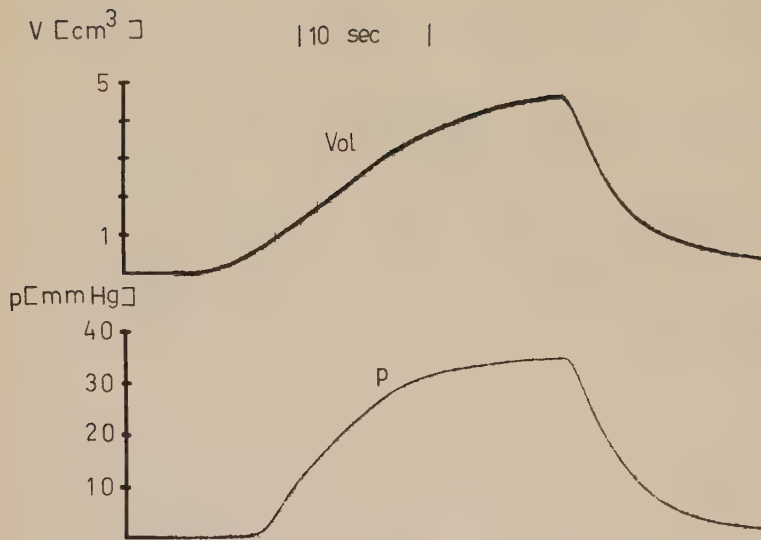
ABBILDUNG 21

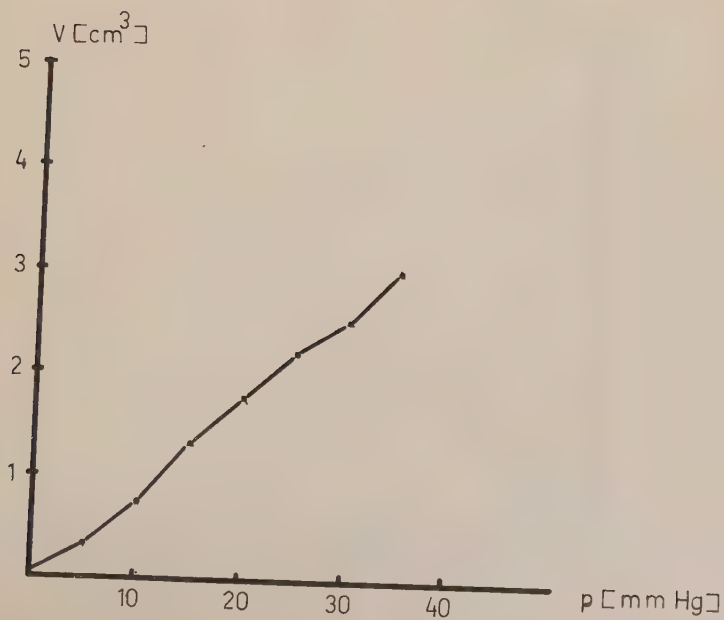
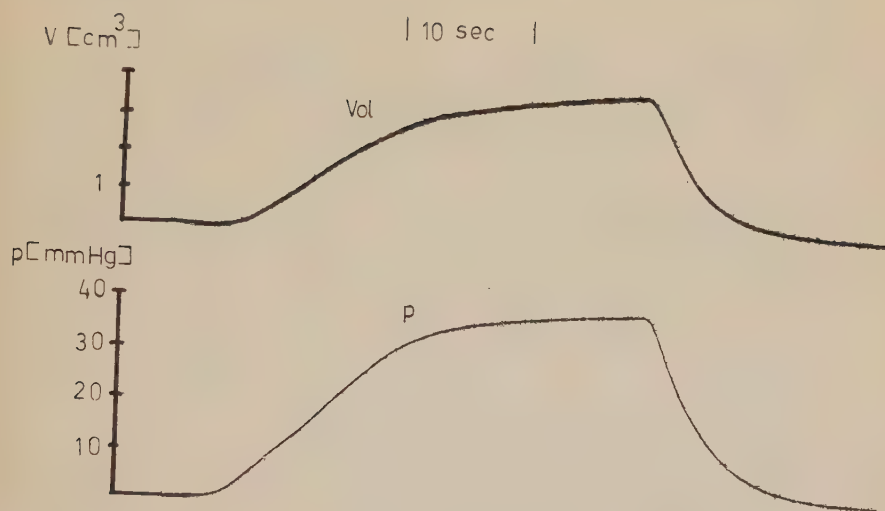
Nr. 11, B1 - B4

Tonusverlauf eines herzgesunden Patienten in Ruhe vor und nach der Injektion von Strophanthin.

- B1 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm vor Strophanthin.
- B2 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 1 Minute nach der Injektion.
- B3 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 7 Minuten nach der Injektion.
- B4 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 12 Minuten nach der Injektion.







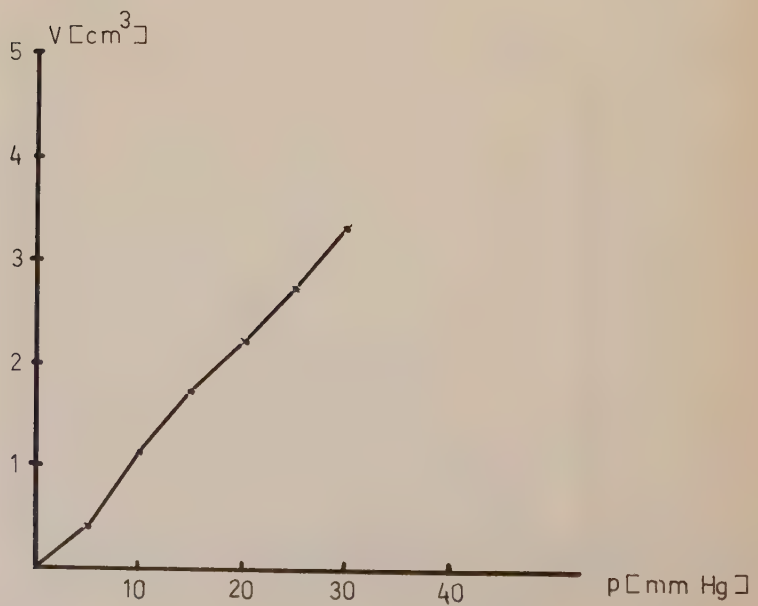
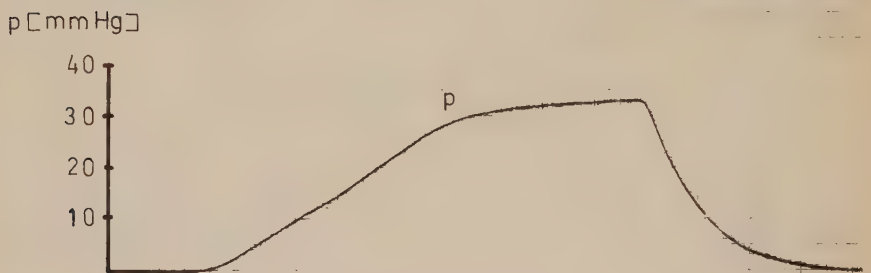
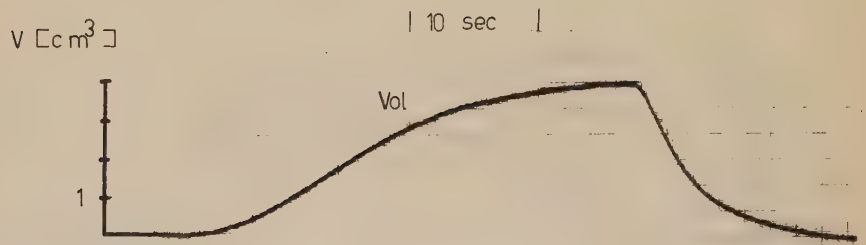
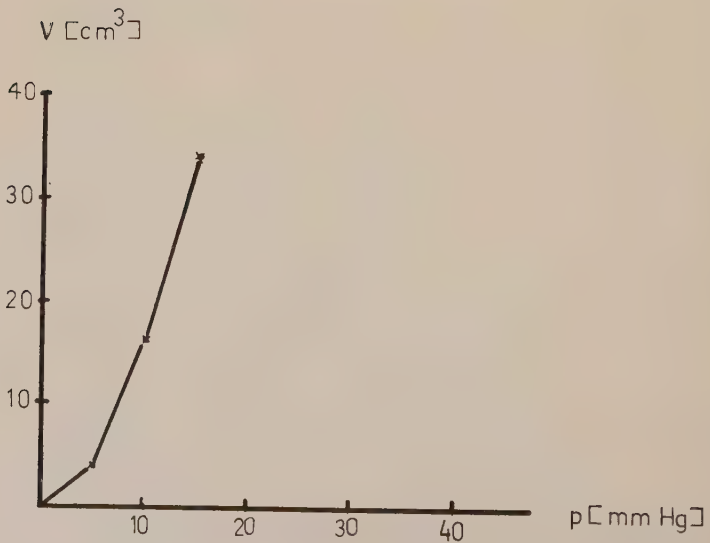
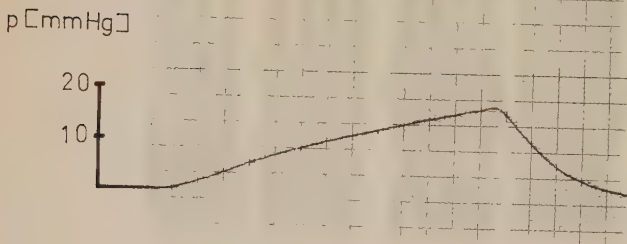
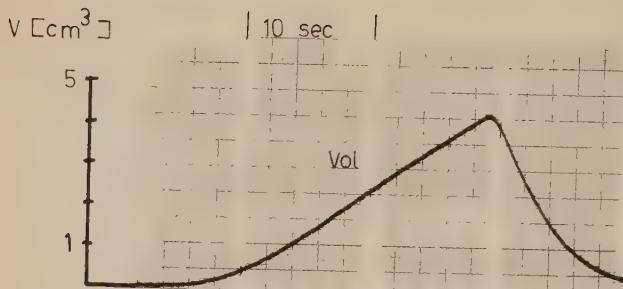


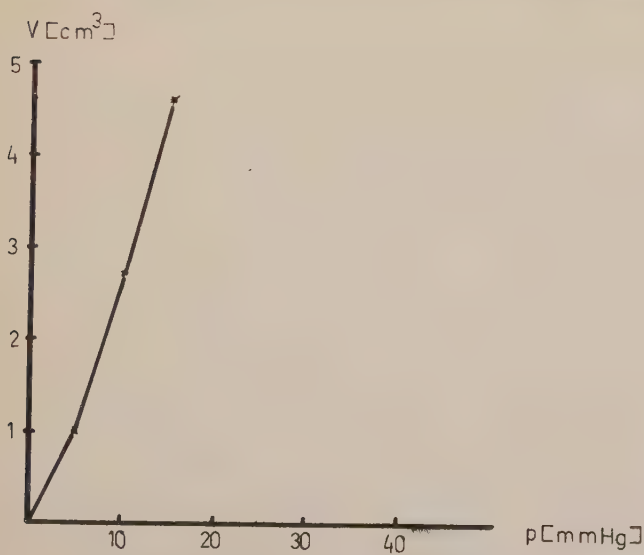
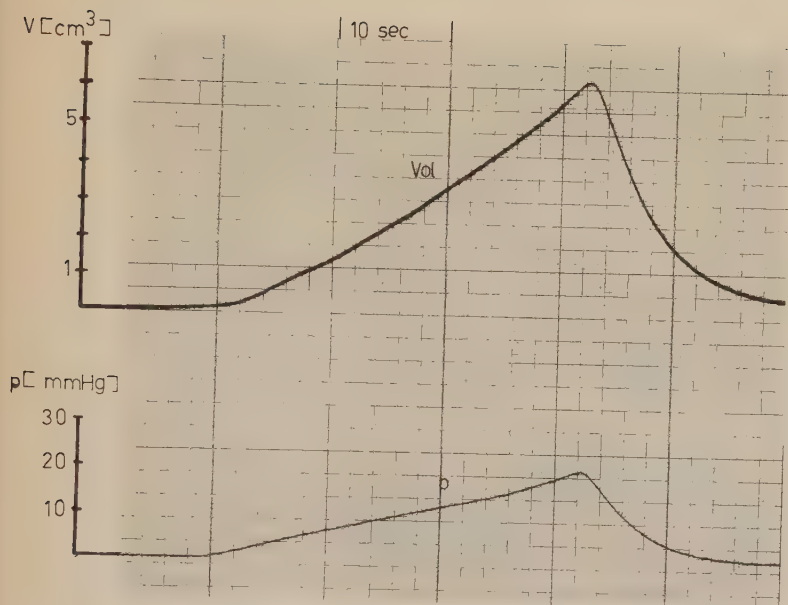
ABBILDUNG 22

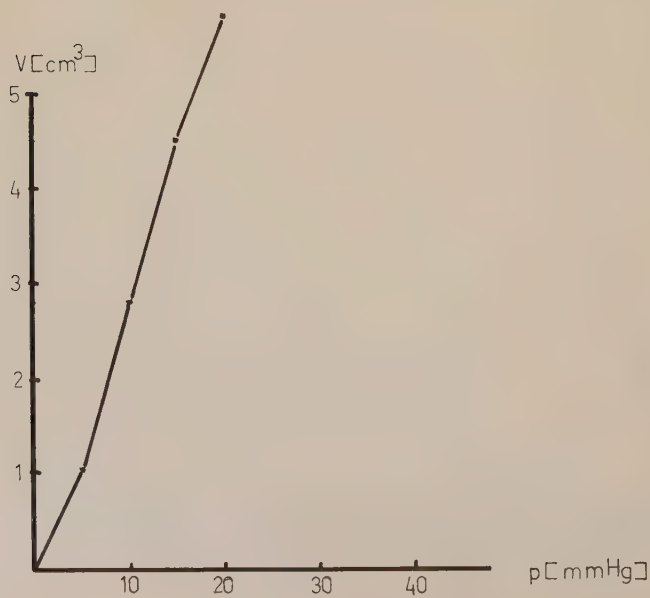
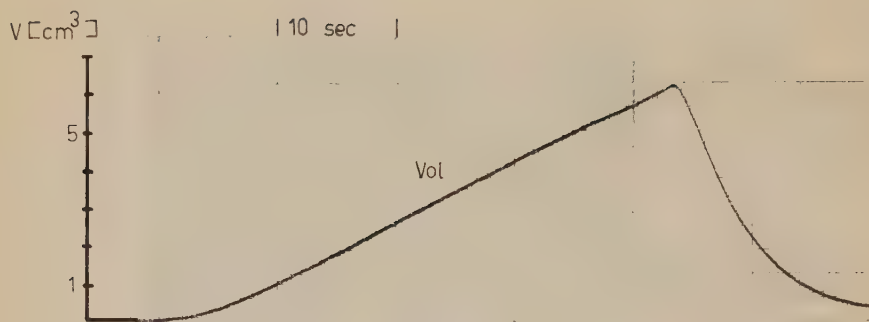
Nr. 16, B1 - B4

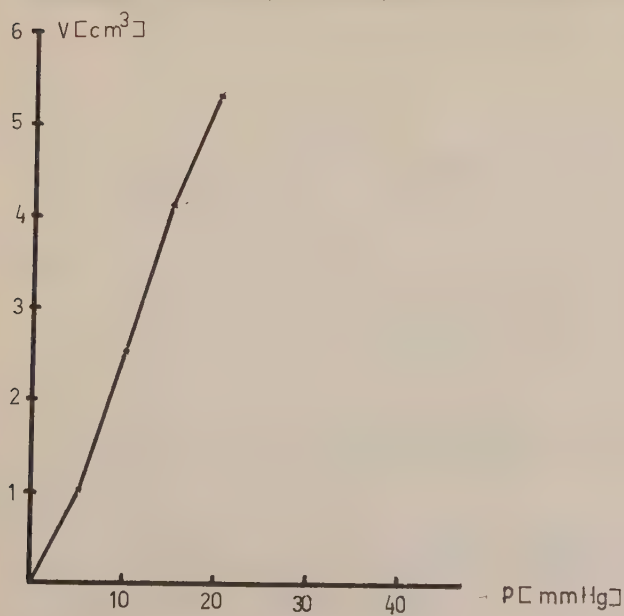
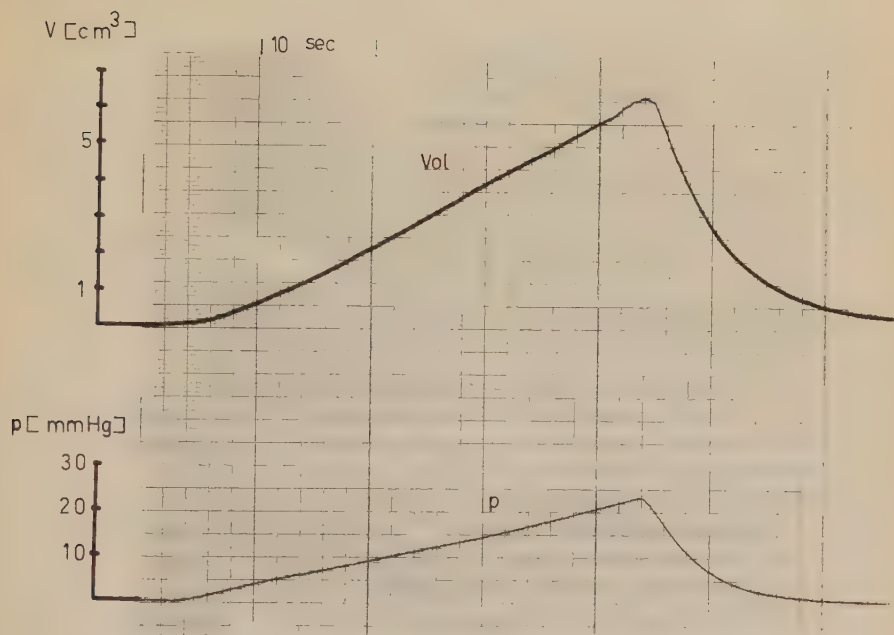
Tonusverlauf eines herzgesunden Patienten in Ruhe vor und nach der Injektion von Strophanthin.

- B1 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm vor der Injektion von Strophanthin.
- B2 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 5 Minuten nach der Injektion.
- B3 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 17 Minuten nach der Injektion.
- B4 = Staukurve und Druck-Volumen-Diagramm 33 Minuten nach der Injektion.









Herrn Priv. - Doz. Dr. E. KÖNIG möchte ich für die Überlassung des Themas und für die Förderung dieser Doktorarbeit meinen besonderen Dank aussprechen.

Herrn Dr. K. FROER gebührt mein Dank für wertvolle Anregungen und für das Interesse, das er am Fortgang dieser Arbeit nahm.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) AHMED, S., R. J. S. BAYLISS, W. A. BRISCOE and J. McMICHAEL:
The action of Ouabain (g-strophanthin) on the circulation in man, and a comparison with digoxin.
Clin. Sci. 9, 1, 1950.
- 2) BARBEY, K. und K. BRECHT:
Venentonus, Venenkapazität und ihre Messung.
Med. Welt 15, 727, 1965.
- 3) BLOOMFIELD, R. A., B. RAPOPORT, J. P. MILNOR,
W. K. LONG, J. G. MEBANE and L. B. ELLIS:
The effect of cardiac glycosides upon the dynamics of the circulation in congestive heart failure.
(1. Ouabain).
J. Clin. Invest. 27, 588, 1948.
- 4) BRAUNWALD, E. :
Studies on Digitalis. Observations in man on the effects of digitalis preparations on the contractility of the non-failing heart and on total vascular resistance.
J. Clin. Invest. 40, 52, 1961.
- 5) BRAUNWALD, E. :
Studies on Digitalis. VI. Reduction of the oxygen debt after exercise with digoxin in cardiac patients without heart failure.
Circulation 27, 397, 1963.
- 6) BRAUNWALD, E. and D. T. MASON:
Studies on Digitalis. I. Direct effects on peripheral resistance.
J. Clin. Invest. 39, 930, 1960.
- 7) BRAUNWALD, E. and D. T. MASON:
Studies on Digitalis. II. Extracardiac effects on venous return and on the capacity of the peripheral vascular bed.
J. Clin. Invest. 39, 937, 1960.
- 8) BRAUNWALD, E., D. T. MASON und J. ROSS, JR. :
Studies on the circulatory actions of digitalis.
Medicine 44, 233, 1965.
- 9) BÜCHERL, E. und M. SCHWAB:
Der Einfluß von Strophanthin auf Gefäßweite und Sauerstoffverbrauch des ruhenden Skelettmuskels.
Klin. Wschr. 30, 52, 1952.

- 10) BURCH, G. E. : A method for measuring venous tone in digital veins of intact man.
Arch. Int. Med. 94, 724, 1954.
- 11) BURCH, G. E. and M. MURTADHA:
A study of the venomotor tone in a short intact venous segment of the forearm of man.
Am. Heart J. 51, 807, 1956.
- 12) CAPPS, R. B. : A method for measuring tone and reflex constriction of the capillaries, venules and veins of the human hand with the results in normal and diseased states.
J. Clin. Invest. 15, 229, 1936.
- 13) CATELL, M. and H. GOLD:
Influence of digitalis glycosides on force of contraction of mammalian cardiac muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 62, 116, 1938.
- 14) DELIUS, L., H. FREUND, W. GEHLE, I. v. HATTINGBERG, M. SCHLEPPER, E. WITZLEB:
Über peripher-reflektorisch und zentralnervös ausgelöste venomotorische Reaktionen.
Klin. Wschr. 40, 1187, 1962.
- 15) DOCK, W. and M. L. TAINTER:
The circulatory changes after full therapeutic doses of digitalis, with a critical discussion of views on cardiac output.
J. Clin. Invest. 8, 467, 1930.
- 16) DUGGAN, J. J., V. L. LOVE and R. B. LYONS:
A study of reflex venomotor reactions in man.
Circulation 7, 869, 1953.
- 17) GAUER, O. H. : Kreislauf des Blutes.
Landois-Rosemann, Lehrbuch der Physiologie, München-Berlin.
- 18) GOLLWITZER-MEIER, K. :
Venensystem und Kreislaufregulierung.
Ergebn. Physiol. 34, 1145, 1932.
- 19) GOTTLIEB, R. und R. MAGNUS:
Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. 47, 135, 1902.

- 20) HARVEY, R. M., M. J. FERRER, T. RICHARD und J. K. ALEXANDER:
Some effects of digoxin on the heart and circulation in man (digoxin in enlarged hearts not in clinical congestive failure).
Circulation 4, 366, 1951.
- 21) HORSELEY, A. W. and J. W. ECKSTEIN:
The effect of acetylstrophanthidin on peripheral venous tone in man.
J. Lab. Clin. Med. 54, 827, 1959.
- 22) KATZ, L. N., S. RODBARD, M. FRIEND and W. ROTTERSMAN:
The effect of digitalis on the anaesthetized dog. I. Action on the splanchnic bed.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 62, 1, 1938.
- 23) KENNER, Th.: Grundlagen der pharmakologischen Beeinflussung des Venensystems.
Med. Welt 51, 2720, 1962.
- 24) KÖNIG, E.: Rechtsinsuffizienz und Venendruck.
Dtsch. med. Wschr. 83, 140, 1958.
- 25) KÖNIG, E., A. LEMP und K. NACHREINER:
Über eine modifizierte Methode zur Messung des Venentonus beim Menschen. Belastungsversuche bei Gesunden und Herzinsuffizienten.
Klin. Wschr. 12, 721, 1966.
- 26) KÖNIG, E. und N. ZÖLLNER:
Über das Verhalten des peripheren Venendrucks während und nach körperlicher Arbeit.
Dtsch. Arch. Klin. Med. 204, 107, 1957.
- 27) KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN:
Lehrbuch der Pharmakologie, Stuttgart, 1966.
- 28) MASON, D. T. and E. BRAUNWALD:
Studies on digitalis. X. Effects of Ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patients in heart failure.
J. Clin. Invest. 43, 532, 1964.
- 29) MASON, D. T. and E. BRAUNWALD:
Studies on digitalis. IX. Effects of Ouabain on the non-failing human heart.
J. Clin. Invest. 42, 1105, 1963.

- 30) Mc MICHAEL, J. and E. P. SHARPEY-SCHAFFER:
The action of intravenous digoxin in man.
Quart. J. Med. 13, 123, 1944.
- 31) NACHREINER, K. :
Über Ruhe- und Belastungsmessungen des peripheren Venentonus bei Herzgesunden und Herzinsuffizienten mit zwei verschiedenen Methoden.
Inaugural-Dissertation, München 1967.
- 32) SCHEPPOKAT, K. D., H. L. THRON und O. GAUER:
Quantitative Untersuchungen über Elastizität und Kontraktilität peripherer menschlicher Gefäße in vivo.
Pflügers Arch. Physiol. 266, 130, 1958.
- 33) SELZER, A., H. N. HULTGREN, C. L. EBNOTHER, H. W. BRADLEY and A. O. STONE:
Effects of digoxin on the circulation in normal man.
Brit. Heart J. 21, 335, 1959.
- 34) SELZER, A. and R. O. MALMBORG:
Hemodynamic effects of digoxin in latent cardiac failure.
Circulation 25, 695, 1962.
- 35) SHARPEY-SCHAFFER, E. P. :
Venous Tone.
Brit. Med. J. 2, 1589, 1961.
- 36) SHEPHERD, J. T. :
Role of the veins in the circulation.
Circulation 33, 484, 1966.
- 37) STEWART, H. J. and A. E. COHN:
Studies on the effect of the action of digitalis on the output of blood from the heart.
Part I. The effect on the output in normal human hearts.
Part 2. The effect on the output in heart failure with congestion, in human beings.
J. Clin. Invest. 11, 917, 1932.
- 38) TAINTER, M. L. and W. DOCK:
Further observations on the circulatory actions of digitalis and strophanthus with special reference to the liver, and comparisons with histamine and epinephrine.
J. Clin. Invest. 8, 485, 1930.

- 39) THRON, H. L.: Die Physiologie des Niederdrucksystems im Kreislauf.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1135, 1958.
- 40) TYRER, J. H.: A comparison of the direct peripheral actions upon systemic venous pressure of k-strophanthosid, digoxin and ouabain.
Quart. J. exp. Physiol. 38, 177, 1953.
- 41) WIGGERS, C. J. and B. STIMSON:
Studies on the cardiodynamic actions of drugs.
III. The mechanism of cardiac stimulation by digitalis and g-strophanthidin.
J. pharmacol. exp. Ther. 30, 251, 1927.
- 42) WILLIAMS, M. H., JR, L. R. ZOHMAN and A. C. RATNER:
Hemodynamic effects of cardiac glycosides on normal human subjects during rest and exercise.
J. appl. Physiol. 13, 417, 1958.
- 43) WITZLEB, E., H. FREUND und M. SCHLEPPER:
Über die Verschluss-tonographie, ein Verfahren zur Registrierung venomotorischer Reaktionen.
Z. f. Kreislaufforschung 50, 975, 1961.
- 44) WOOD, J. E.: The mechanism of the increased venous pressure within exercise in congestive heart failure.
J. Clin. Invest. 41, 2020, 1962.
- 45) WOOD, J. E., J. LITTER and R. WILKINS:
Peripheral venoconstriction in human congestive heart failure.
Circulation 13, 524, 1956.
- 46) WOOD, J. E. and J. W. ECKSTEIN:
A tandem forearm plethysmograph for study of acute responses of the peripheral veins of man: the effect of environmental and local temperature change, and the effect of pooling blood in the extremities.
J. Clin. Invest. 37, 41, 1958.

LEBENS LAUF

Als Tochter des prakt. Arztes Dr. Günther Rothenhagen und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Visino, wurde ich, Karin Nachreiner, am 31.12.1943 in Kolberg geboren. Ab Herbst 1944 war mein Wohnsitz Aulendorf in Württemberg. Von 1949 bis 1952 besuchte ich die Volksschule, von 1952 bis 1958 das Progymnasium in Aulendorf, Anschließend wechselte ich auf das Realgymnasium in Ravensburg über, wo ich mich im Februar 1962 der Reifeprüfung unterzog.

Im Mai 1962 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Medizin. Im Frühjahr 1963 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im November 1964 die ärztliche Vorprüfung.

Im Dezember 1964 heiratete ich den Medizinalassistenten Dr. med. Kurt Nachreiner. Seit meiner Heirat ist mein Wohnsitz München.

Von September 1967 bis Dezember 1967 legte ich die ärztliche Prüfung ab.

Mit der Anfertigung vorliegender Dissertation war ich von Januar 1965 bis Dezember 1966 beschäftigt.

